

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena Prepolec**

**Infekcije povezane sa sustavima za trajnu odvodnju  
cerebrospinalnog likvora**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena Prepolec**

**Infekcije povezane sa sustavima za trajnu odvodnju  
cerebrospinalnog likvora**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zavodu za infektivne bolesti djece, pod vodstvom prof. dr. sc. Gorana Tešovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## POPIS KRATICA

ABM	akutni bakterijski meningitis, engl. <i>acute bacterial meningitis</i>
CRP	C-reaktivni protein, engl. <i>C-reactive protein</i>
CSF	cerebrospinalni likvor, engl. <i>cerebrospinal fluid</i>
CT	kompjutorizirana tomografija, engl. <i>computerized tomography</i>
DK	donji kvartil
EEG	elektroencefalografija
EM	eozinofilni meningitis, engl. <i>eosinophilic meningitis</i>
ESBL	beta-laktamaze proširena spektra, engl. <i>extended spectrum beta-lactamases</i>
EVD	vanjska ventrikularna drenaža, engl. <i>external ventricular drainage</i>
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove, engl. <i>Food and Drug Administration</i> ,
GK	gornji kvartil
GUK	glukoza u krvi
GUL	glukoza u likvoru
ICP	intrakranijski tlak, engl. <i>intracranial pressure</i>
IDSA	Američko društvo za zarazne bolesti, engl. <i>Infectious Diseases Society of America</i>
IP	intervali pouzdanosti
IQ	kvocijent inteligencije, eng. <i>intelligence quotient</i>
IVH	intraventrikularna hemoragija
KNS	koagulaza-negativni stafilokok
Leu	leukociti
M	srednja vrijednost
Maks	najniža izmjerena vrijednost
Med	medijan
MIC	minimalna inhibicijska koncentracija, engl. <i>minimal inhibitory concentration</i>
Min	najniža izmjerena vrijednost
MRSE	meticilin-rezistentni <i>Staphylococcus epidermidis</i>
MSSA	meticilin-osjetljivi sojevi <i>Staphylococcus aureu</i> , engl. <i>methicilin sensitive Staphylococcus aureus</i>
N	broj osoba za koje je vrijednost poznata ili izmjerena
Na-K-2Cl	natrij - kalij - klorid
Neu	neutrofili
PMN	polimorfonuklearne stanice
SD	standardna devijacija
SE	<i>Staphylococcus epidermidis</i>

SF-36	SF-36 upitnik, engl. <i>36-Item Short Form Health Survey</i> ;
SŽS	središnji živčani sustav
VAD	ventrikulo-atrijska drenaža
VPD	ventrikulo-peritonejska drenaža
VPS	ventrikulo-peritonejska drenaža, engl. <i>ventriculoperitoneal shunt</i>

## SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY .....	
1. UVOD.....	1
1.1.    HIDROCEFALUS	
1.2.    SUSTAVI ZA ODVODNJU CEREBROSPINALNOG LIKVORA	
1.3.    DISFUNKCIJA SUSTAVA ZA ODVODNJU CEREBROSPINALNOG LIKVORA	
1.4.    ETIOLOGIJA I ETIOPATOGENEZA INFEKCIJA SUSTAVA ZA TRAJNU ODVODNJU LIKVORA	
1.5.    RIZIČNI ČIMBENICI ZA INFEKCIJU SUSTAVA ZA TRAJNU ODVODNJU CEREBROSPINALNOG LIKVORA	
1.6.    KLINIČKA SLIKA	
1.7.    KRITERIJI ZA DIJAGNOZU	
1.8.    DIJAGNOSTIČKI TESTOVI	
1.9.    LIJEČENJE	
1.10.   PREVENCIJA	
1.11.   PROGNOZA	
2. HIPOTEZA .....	10
3. CILJEVI RADA .....	10
4. MATERIJALI I METODE .....	11
5. REZULTATI.....	12
6. RASPRAVA .....	24
7. ZAKLJUČCI.....	27
ZAHVALE.....	28
LITERATURA.....	28
ŽIVOTOPIS .....	37

## SAŽETAK

Jelena Prepolec

### Infekcije povezane sa sustavima za trajnu odvodnju cerebrospinalnog likvora

Sustavi za trajnu odvodnju likvora postavljaju se kao dio terapije hidrocefalusa, najčešće kongenitalne, posthemoragijske ili postoperativne etiologije. Kao sustav za trajnu odvodnju likvora većinom se koristi ventrikulo-peritonejska drenaža (VPD) koja je rizični čimbenik za razvoj shunt meningitisa. Cilj ovog retrospektivnog deskriptivnog istraživanja provedenog u Klinici za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“ bio je analizirati demografske i kliničke karakteristike bolesnika dječje i adolescentne dobi oboljelih od shunt meningitisa u razdoblju od početka 2004. do kraja 2018. godine. U istraživanje je bilo uključeno 47 bolesnika koji su se prezentirali sa 68 slučajeva shunt meningitisa. Medijan dobi iznosio je 1,1 godinu. Najčešća dijagnoza bio je akutni bakterijski meningitis (ABM), dijagnosticiran u 81 % slučajeva, dok je u 13 % bolesnika dijagnosticiran eozinofilni meningitis (EM) kao reakcija na strano tijelo. U bolesnika s dijagnozom ABM-a uzročnik je izoliran iz likvora u 80 % slučajeva pri čemu je *Staphylococcus epidermidis* izoliran u 61 % bolesnika. Simptomi meningitisa razvili su se unutar 30 dana od postavljanja VPD-a u 49 % slučajeva ABM-a i 67 % slučajeva EM-a. Razlika u vremenima lantencije bila je statistički značajno niža u skupine bolesnika s dijagnozom EM-a pri čemu je medijan iznosio 3,5 dana, a za ABM 27 dana. Kao komplikacija ABM-a u 28 % bolesnika razvio se peritonitis na koji je upućivala statistički značajno povišena vrijednost CRP-a. Medijan vremena sterilizacije u bolesnika s kongenitalnim hidrocefalusom bio je statistički značajno niži te je iznosio 8 dana, dok je u ostalih bolesnika iznosio 16 dana. U bolesnika s dijagnozom ABM-a bio je jasan nalaz povišenih vrijednosti specifičnih za bakterijsku upalu (CRP, leukociti u krvi, udio neutrofila u krvi) kao i jasan nalaz likvora specifičan za ABM (pleocitoza, povišen udio polimononukleara te nalaz hipoglikorahije). U bolesnika s dijagnozom ABM-a uzrokovanim uzročnikom iz skupine „G -“ udjeli neutrofila u krvi i polimorfonukleara u likvoru bili su statistički značajno viši nego u skupini bolesnika s ABM-om uzrokovanim uzročnicima iz skupine „G +“. Bolesnici s ABM-om liječeni su ili konzervativno, samo primjenom antibiotika, ili u kombinaciji sa zamjenom sustava za odvodnju likvora. Vankomicin (87 %) i meropenem (72 %) bili su najčešće korišteni antibiotici u liječenju bolesnika s ABM-om. Svi bolesnici s EM-om liječeni su primjenom kortikosteroida. U 3 bolesnika (6,4 %) bolest je rezultirala smrtnim ishodom. ABM najčešći je oblik shunt meningitisa te se uglavnom javlja unutar 30 dana od postavljanja VPD-a s kliničkom slikom bakterijske upale. Stoga je važno pravovremeno dijagnosticirati i liječiti bolesnike kako bi se spriječio razvoj komplikacija i smrtnog ishoda.

Ključne riječi: shunt meningitis; akutni bakterijski meningitis; hidrocefalus

## SUMMARY

Jelena Prepolec

### Infections associated with permanent CSF drainage system

Permanent cerebrospinal fluid (CSF) drainage systems are used as part of hydrocephalus therapy, most commonly of congenital, post-hemorrhagic or postoperative etiology. Ventriculoperitoneal shunt (VPS) is the main system for permanent drainage of CSF, which is a risk factor for the development of shunt meningitis. The aim of this retrospective descriptive research conducted at the Hospital for Infectious Diseases "dr. Fran Mihaljević" was to analyze the demographic and clinical characteristics of pediatric patients with shunt meningitis in the period 2004 - 2018. This study analysed 47 patients who presented with 68 episodes of meningitis. Median age was 1.1 years. The most common diagnosis was acute bacterial meningitis (ABM), diagnosed in 81% of cases, while eosinophilic meningitis (EM) as a reaction to a foreign body occurred in 13% of patients. In subjects with ABM, the etiology was confirmed by isolation from the CSF in 80% of cases. 61% of patients were positive for *Staphylococcus epidermidis*. Symptoms developed within 30 days of VPS implantation in 49% of ABM cases and in 67% of EM cases. The difference in latency was statistically significantly lower in EM patients (median of 3.5 days) than in ABM patients (median of 27 days). In 28% of patients ABM was complicated by peritonitis indicated by statistically significantly elevated CRP. Median time of sterilization in patients with congenital hydrocephalus was 8 days which was statistically significantly lower than in other patients (16 days). In patients with ABM diagnosis there was a clear finding of elevated values specific for bacterial inflammation (CRP, blood leukocytes, neutrophil blood counts) as well as a clear finding of ABM-specific CSF findings (pleocytosis, elevated fraction of polymononuclears and hypoglycorrhachia). In patients diagnosed with ABM caused by the "G-" group, blood neutrophil counts and CSF polymorphonuclear counts were statistically significantly higher than in the group of patients with ABM caused by "G+". ABM patients were treated either conservatively, using only antibiotics, or in combination with the replacement of the drainage system. Vancomycin (87%) and meropenem (72%) were the most common antibiotics in the treatment of patients with ABM. All patients with EM were treated with corticosteroids. Three patients (6,4%) died. ABM is the most common form of shunt meningitis and it usually occurs within 30 days of VPS implantation with a clinical presentation of bacterial inflammation. It is therefore important to diagnose and treat patients in a timely manner in order to prevent the development of complications and deaths.

Key words: shunt meningitis; acute purulent meningitis; hydrocephalus



## **1. UVOD**

Sustavi za trajnu odvodnju cerebrospinalnog likvora postavljaju se kao dio terapije hidrocefalusa. Infekcije sustava najčešće nastaju kontaminacijom kožnom florom te rezultiraju meningitisom, upalom ovojnice mozga i leđne moždine. Bolesnici se prezentiraju različitim tipovima meningitisa, najčešće akutnim bakterijskim meningitisom.

### **1.1. HIDROCEFALUS**

Hidrocefalus je pojam koji se odnosi na poremećaj fiziologije cerebrospinalnog likvora koji rezultira abnormalnim proširenjem moždanih komora uz tipično povišenje intrakranijalnog tlaka. U populaciji se pojavljuje s prevalencijom od 0,4 / 1000 do 3,2 / 1000 stanovnika (1 - 5). Prevalencija hidrocefalusa u djece u SAD-u iznosi oko 1 na 1000 poroda (1). U razvijenim je zemljama hidrocefalus najčešće posljedica intrakranijalnog krvarenja u nedonoščadi, kongenitalne stenoze akvedukta, meningomijelokele ili tumora mozga (6, 7), dok je u zemljama u razvoju najčešće infektivne etiologije (8, 9). Hidrocefalus nastaje kao posljedica opstrukcije protjecanja likvora bilo gdje na putu od mjesta njegove proizvodnje pa do najudaljenije točke gdje se apsorbira u venske pleksuse. Puno su rjeđi slučajevi u kojima je hidrocefalus posljedica hiperprodukcije likvora u koroidnim pleksusima. Ukoliko se opstrukcija protjecanju likvora nalazi između ventrikularnog i subarahnoidalnog prostora radi se o opstruktivnom ili nekomunicirajućem hidrocefalusu. Ukoliko je onemogućena apsorpcija likvora u subarahnoidalnom prostoru radi se o komunicirajućem hidrocefalusu. Patofiziologija nastanka hidrocefalusa puno je kompliciranija od teorije opstrukcije odvodnje ili prevelike proizvodnje likvora te se tako razvijaju alternativni modeli koji objašnjavaju hidrocefalus kao poremećaj intrakranijalnih pulsacija (10, 11). Sveukupno, ulogu u nastanku hidrocefalusa imaju genetski čimbenici, strukturalne promjene, upala, vaskularna disfunkcija te poremećaj transportnih molekula. Genetski čimbenici imaju ulogu u nastanku sindromskih i nesindromskih tipova hidrocefalusa. Studije pokazuju obiteljsku sklonost kongenitalnom tipu hidrocefalusa i to povećanu prevalenciju u blizanaca istog spola te u rođaka u prvom i drugom koljenu (5, 12). Zasad su nađena 3 genska lokusa koja se povezuju s nastankom nesindromskog kongenitalnog tipa hidrocefalusa, dok je broj nađenih lokusa u životinja dosegao čak 50 (1, 13, 14). Najveći dio bolesnika s nesindromskim tipom kongenitalnog hidrocefalusa ima stenozu akvedukta, čiji je najšćći nasljedni oblik X-vezani hidrocefalus prisutan u 10% dječaka s opisanom stenozom (14). Istraživanja na životinjama i ljudima zajedno pokazuju kako geni povezani s nastankom hidrocefalusa kodiraju faktore rasta, receptore, površinske molekule uključujući cilije te unutarstanične signalne molekule koje reguliraju rast i razvoj mozga (13). Kod mutacija navedenih gena dolazi do razvoja anatomske i/ili funkcijske poremećaja u cirkulaciji i/ili u pulsacijama likvora. Ependimalna denudacija i disfunkcija subkomisuralnog organa mogu dovesti do zatvaranja fetalnog

akvedukta i tako pridonijeti razvoju hidrocefalusa, bilo sami ili u kombinaciji s ostalim kongenitalnim malformacijama mozga (15). Hidrocefalus se nalazi u bolesnika s meningomijelokelom, encefalokelom, malformacijom Chiari tip 3 te u Dandy-Walkerovom sindromu. Tumori i razvojne ciste dovode do razvoja opstruktivnog tipa hidrocefalusa. Tektalni gliomi i ostali tumori sražnjeg dijela treće moždane komore mogu izazvati razvoj akutnog hidrocefalusa opstrukcijom akveduka, a tumori stražnje lubanjske jame (cerebelarni astrocitom, meduloblastom, ependimom) opstrukcijom izlaza iz četvrte moždane komore. Upala moždanih ovojnica ili moždanih komora uzrokovana infekcijom ili krvarenjem također može dovesti do razvoja hidrocefalusa. Intraventrikularno krvarenje u prematurusa jedno je od najčešćih uzroka hidrocefalusa u razvijenim zemljama (7). Lizofosfatidna kiselina donešena krvlju mijenja adheziju i lokalizaciju neuronskih progenitorskih stanica ventrikularne površine (16). Neonatalni ventrikulitis s cikličkom pojavom javlja se kao primarni uzrok hidrocefalusa u zemljama podsaharske Afrike stvaranjem ependimalnih ožiljaka, razvojem intraventrikularne opstrukcije i višekomornog hidrocefalusa zbog inhibicije razvoja i funkcije ependimalnih stanica (17, 18). Komunicirajući hidrocefalus može biti povezan s rezistencijom protoka u venskom sustavu, venskim kolapsom (19, 20) kao i s venskom trombozom (21) i stenozom venskog sustava baze lubanje (22) kod bolesnika s kranijalnim dizostozama (npr. Crouzonov sindrom), dok se neki slučajevi idiopatskog hidrocefalusa objašnjavaju cerebralnom hiperemijom (23). Koroidni plexus jest tkivo u ljudskom organizmu s najvećim prometom iona i vode (24, 25). Molekule koje se nalaze u stanicama koroidnog plexusa i ventrikularnim ependimalnim stanicama, kao što su specifični c enzimi i transportne molekule (karboanhidraza, Na-K-2Cl prijenosnik NKCC1136,37, akvaporini), sudjeluju u patogenezi nastanka hidrocefalusa (26 - 31). Rizični čimbenici za kongenitalni tip hidrocefalusa povezani s majkom jesu dijabetes, višepodna trudnoća te upotreba antidepresiva, dok hipertenzija povećava učestalost hidrocefalusa uzrokovanog fetalnim intraventrikularnim krvarenjem (12, 32). Hidrocefalus je najčešće kirurški liječena neurološka bolest u djece (33). Najčešći je način liječenja hidrocefalusa postavljanje ventrikulo-peritonejske drenaže (VPD) (34, 35), no ta je terapija često praćena razvojem komplikacija: opstrukcije, dislokacije katatera, prekomjernog odvodnjavanja ili razvika infekcije sustava za odvodnju (36 - 38). Rizik od opetovanih zamjena sustava za odvodnju veći je u bolesnika određene etničke pripadnosti, s određenim etiologijama hidrocefalusa, u nedonoščadi, dojenčadi, muškog spola, u bolesnika koji su imali intraventrikularnu hemoragiju (IVH), koji imaju spinu bifidu, epilepsiju ili visoki stupanj ventrikulske dilatacije (39 - 43). Ishod bolesnika s hidrocefalusom ovisi o etiologiji hidrocefalusa, malformacijama te komplikacijama kao što su infekcije. Ukoliko se bolesnici s hidrocefalusom ne liječe 50 % djece umre do 3 godine života, a 80 % prije nego dosegnu odraslu dob (44). Liječenje značajno poboljšava preživljenje za sve tumorima uzrokovane slučajeve hidrocefalusa. Tako liječeni bolesnici imaju preživljenje oko 90 % (45, 46). Epilepsija je čest nalaz u bolesnika sa sustavima za odvodnju likvora (46 - 48). U istraživanju na 802 djece s ugrađenim VPD-om a koja su praćena u prosjeku 8 god nađeno je da 32 % bolesnika boluje od epilepsije (49). Epilepsija može biti prisutna prije postavljanja sustava za odvodnju likvora,

odnosno prije postavljanja dijagnoze hidrocefalusa, no samo postavljanje sustava za odvodnju povećava rizik od razvitka epilepsije. Rizik od razvitka epilepsije ovisi o etiologiji hidrocefalusa te tako iznosi 7 % u bolesnika sa spinom bifidom, 30 % u bolesnika s malformacijama SŽS-a ili IVH-om, 50 % u bolesnika s infekcijom SŽS-a (49). Epilepsija je obično subklinička ili se napadaju javljaju noću (50). Bolesnicima koji imaju simptome neurološkog propadanja, bez znakova infekcije ili disfunkcije sustava za odvodnju, potrebno je snimiti EEG. Funkcionalni ishod ovisi o mnogim čimbenicima, uključujući stupanj prematuriteta, prisutnost drugih malformacija SŽS-a, ili drugih kongenitalnih abnormalnosti, epilepsiju, senzorna i motorička oštećenja (44). U studiji koja je izvijestila o ishodima 129 djece koja su bila podvrgnuta skriningu prije dobi od 2 godine između 1979. i 1982. i koja su praćena najmanje 10 godina, motorni deficiti, vizualni ili slušni deficiti i epilepsija pojavili su se u 60, 25, odnosno 30 posto pacijenata (51). Kvocijent inteligencije (engl. IQ) iznosio je > 90 u 32 % i bio je < 50 u 21 %. Redovno pohađanje škole bilo je moguće za 60 %, iako je polovica ispitanika zaostajala za jednu do dvije godine za vršnjacima ili su imali poteškoće u radu. Od ostatka djece 31 % pohađalo je prilagođene programe nastave ili su bili institucionalizirani, dok se 9 % nije se smatralo sposobnima za obrazovanje. U drugoj seriji od 155 djece koja su prvi put primila VP između 1978. i 1983. i koja su praćena 10 godina, 11 % je umrlo tijekom razdoblja praćenja (45). Među preživjelim, oko 60 % je pohađalo normalnu školu. Djeci s hidrocefalusom uzrokovanom infekcijom ili IVH-om češće su bile potrebne usluge specijalnog obrazovanja nego onoj s kongenitalnim hidrocefalusom (52 i 60 % u odnosu na 29 %).

## **1.2. SUSTAVI ZA ODVODNJU CEREBROSPINALNOG LIKVORA**

Sustavi za odvodnju cerebrospinalnog likvora dijele se na unutarnje i vanjske. Unutarnja je drenaža dugoročna terapija hidrocefalusa te se zato i opisuje kao trajni sustav za odvodnju cerebrospinalnog likvora, dok se vanjska drenaža postavlja samo privremeno te služi za praćenje i smanjenje intrakranijskog tlaka u akutnom hidrocefalusu ili kao dio liječenja hidrocefalusa s inficiranim sustavom za unutarnju odvodnju likvora. Likvor se drenira iz volumno ograničenog kranija i sustava moždanih komora u koje je postavljen proksimalni dio sustava za odvodnju. Proksimalni je dio sustava za odvodnju rjeđe postavljen u intrakranijalnu cistu ili subarahnoidalni lumbalni prostor. Distalni dio sustava za odvodnju završava u unutrašnjosti organizma ili na površini kože kranija. Po tom kriteriju drenažu dijelimo na ventrikulo-peritonejsku drenažu (VPD), ventrikulo-atrionsku drenažu (VAD), ventrikulo-pleuralnu drenažu te vanjsku drenažu (engl. EVD) (52).

### 1.3. DISFUNKCIJA SUSTAVA ZA ODVODNJU CEREBROSPINALNOG LIKVORA

Na disfunkciju sustava za odvodnju cerebrospinalnog likvora treba posumnjati u bolesnika u kojih se razviju znakovi povišenog intrakranijskog tlaka ili pogoršaju znakovi već postojećeg povišenog ICP-a za što su indikativni glavobolja, povraćanje, letargija, razvitak edema papile i/ili razdražljivosti. U liječenju je potrebna rana konzultacija s neurokirurgom. Potrebno je napraviti detaljni neurološki pregled, snimiti CT ili MR. Disfunkcija shunta može se dijagnosticirati na temelju:

- povećanja veličine moždanih komora snimljenih pomoću MR-a ili CT-a (znak nije prisutan u 30 posto slučajeva) (47)
- razvitka novih neuroloških simptoma (fokalni neurološki ispadi, papilarni edem, teška letargija) čak i u odsustvu ventrikulomegalije
- nalaza prijeloma, pomaka ili pregiba katetera na slikovnim pretragama (uz zabrinjavajuće neurološke simptome)
- povišenog ICP i/ili slabog protoka likvora kroz sustav za odvodnju
- perzistirajućih simptoma kao što su glavobolja, povraćanje i letargija usprkos primijenjenim nekirurškim terapijskim metodama.

Terapija disfunkcije sustava za odvodnju likvora je kirurška. Uzrok disfunkcije većinom je rezultat opstrukcije katetera pa se postavljeni kateter obično zamijeni novim ili se repozicionira (53).

### 1.4. ETIOLOGIJA I ETIOPATOGENEZA INFEKCIJA SUSTAVA ZA TRAJNU ODVODNJU LIKVORA

Uzročnici infekcija sustava za odvodnju najčešće su bakterije koje su dio kožne flore i to stafilokoki. Kontaminacija sustava može se dogoditi intraoperativno ili postoperativno zbog dehiscencije rane. Infekcije se najčešće javljaju u prvim tjednima nakon postavljanja sustava za odvodnju. Otprilike polovica svih infekcija sustava za odvodnju uzrokovan je koagulaza-negativnim stafilokokima (KNS), a u oko trećine slučajeva uzročnik je *Staphylococcus aureus* (54 - 60). Uzročnici mogu biti i difteroidi kao što su *Cutibacterium* (ranije *Propionibacterium*) *acnes* i *Corynebacterium jeikeium*. Infekcije sustava za odvodnju mogu se razviti i izravnom kontaminacijom distalnog kraja sustava za odvodnju te hematogenim širenjem. Kontaminacija distalnog kraja sustava za odvodnju može se dogoditi uslijed perforacije crijeva ili peritonitisa u bolesnika s postavljenim VPD-om ili uslijed bakterijemije/sepse ukoliko bolesnik ima postavljen VAD. Ove se infekcije obično javljaju mjesecima nakon postavljanja sustava za odvodnju i čine oko 10 do 15 posto svih infekcija sustava za odvodnju. Među uzročnicima su najzastupljeniji streptokoki, gram-negativne bakterije (uključujući *Pseudomonas aeruginosa*), anaerobi, mikobakterije i gljivice (61 - 74).

## **1.5. RIZIČNI ČIMBENICI ZA INFEKCIJU SUSTAVA ZA TRAJNU ODVODNJU CEREBROSPINALNOG LIKVORA**

Stopa infekcija sustava za unutarnju likvorsku odvodnju je između 5 i 15 posto (75 - 85) te se infekcije najčešće dijagnosticiraju unutar mjesec dana od zahvata postavljanja sustava za odvodnju (77, 85, 86). Rizični čimbenici za razvoj infekcije sustava za odvodnju jesu (78, 86, 87): prijevremeno rođenje (osobito kada je praćeno intraventrikularnim krvarenjem), mlađa dob, određeni uzroci hidrocefalusa (bakterijski meningitis, krvarenje, meningomijelokela), prethodna infekcija sustava za odvodnju, revizija sustava za odvodnju (osobito ako je bolesnik prošao  $\geq 3$  revizije) i nepravilnosti tijekom neurokirurškog zahvata, intraoperativna uporaba neuroendoskopa, duže trajanje zahvata te kod osoba s VAD-om.

## **1.6. KLINIČKA SLIKA**

Infekcije sustava za odvodnju ne moraju se prezentirati uobičajenim simptomima meningitisa kao što su febrilitet, mučnina/povraćanje, pozitivni meningitički znakovi i fotofobija, već mogu biti prisutne i u bolesnika s malo ili bez simptoma (77, 78). U nekim se slučajevima simptomi razvijaju zbog mehaničke blokade odvodnje likvora koja nastane uslijed formiranja biofilma u ili na kateteru (78, 88, 89). U tih se bolesnika zbog povećanog intrakranijskog tlaka javljaju mučnina/povraćanje, glavobolja, letargija ili promijenjenog stanja svijesti. Meningealni simptomi često izostaju kod obstruktivnih hidrocefalusa jer u njima ne postoji komunikacija između inficiranih moždanih komora i ovojnica. Također ni febrilitet i groznica nisu prisutni u svih bolesnika. Drugi razlog zbog kojeg klinička manifestacija može biti suptilna ili odsutna jest taj što su najčešći uzročnici, kao što su KNS i *C. acnes*, indolentni te uzrokuju minimalnu upalu a primarno su patogeni kada je prisutan protetski materijal, u ovom slučaju sustav za odvodnju (78). Simptomi na distalnom dijelu sustava za odvodnju razlikuju se ovisno o tipu. Kod VPD-a može se razviti i peritonitis s boli u trbuhu i anoreksijom te, zbog smanjene apsorpcije likvora uslijed upale, velikim lokaliziranim džepovima neapsorbiranog likvora u peritoneumu (90). U bolesnika s VPD-om može doći do razvoja kliničke slike pleuritisa (78), dok se u bolesnika s VAD-om mogu naći vrućica i pozitivna hemokultura. Bakterijemija je nastala kao posljedica ulaska inficiranog likvora u krvotok ili iz otkinutog zaraznog tromba koji se može formirati na vrhu katetera. Komplikacije koje se mogu razviti u ovih bolesnika jesu infektivni endokarditis, septična plućna embolija te glomerulonefritis (91).

## **1.7. KRITERIJI ZA DIJAGNOZU**

Prema dijagnostičkim kriterijima meningitis/ventrikulitis povezan sa zdravstvenom skrbi prema Nacionalnoj mreži zdravstvene sigurnosti u SAD-u za kontrolu i prevenciju bolesti može se dijagnosticirati u bolesnika koji zadovoljava barem 1 od sljedećih kriterija (92):

- Uzočnik je izoliran iz kulture likvora
- Najmanje 2 od sljedećih znakova ili simptoma bez drugog potvrđenog uzroka bolesti u bolesnika u dobi  $>1$  godine: vrućica  $> 38^{\circ}\text{C}$  ili glavobolja, meningealni znakovi ili znakovi kranijalnog živca ili najmanje 2 od sljedećih znakova ili simptoma bez drugog potvrđenog uzroka u bolesnika u dobi od  $\leq 1$  godine: vrućica  $>38^{\circ}\text{C}$  ili hipotermija  $<36^{\circ}\text{C}$ , apneja, bradikardija ili razdražljivost i najmanje jedno od sljedećeg: povišeni leukociti u likvoru, proteinorahija i hipoglikorahija; uzročnici vidljivi u uzorku likvora obojanom po Gramu; pozitivna hemokultura; ostali dijagnostički testovi osim kulture s nađenim uzročnikom u likvoru, krvi ili urinu; dijagnostički titar imunoglobulina M ili četverostruko povećanje imunoglobulina G za specifičnog uzročnika.

## **1.8. DIJAGNOSTIČKI TESTOVI**

U bolesnika u kojih klinička slika upućuje na infekciju sustava za odvodnju, dijagnozu potvrđujemo analizom cerebrospinalne tekućine, kulturom likvora, hemokulturom te u slučaju nesigurnosti ili komplikacija i kompjuteriziranom tomografijom i magnetskom rezonancom (78). Ako je moguće, uzorak se likvora treba uzeti direktnom aspiracijom sustava za odvodnju (93, 94) te prije primjene antibiotika. Uzorak likvora analizira se citološki (ukupan broj leukocita uz diferencijalnu sliku), biokemijski (koncentracija glukoze i proteina) te mikrobiološki (bojenje po Gramu, kultura). Kultura likvora najvažniji je test za postavljanje dijagnoze infekcije (78). Pozitivna kultura likvora u bolesnika s pleocitozom i/ili hipoglikorijom ili pleocitozom i kliničkim slikom indikativnom za ventrikulitis ili meningitis ukazuje na infekciju sustava za odvodnju likvora. Tumačenje nalaza likvora često je izazovno jer nijedan parametar ne može pouzdano ni potvrditi ni isključiti infekciju (78, 95). Ove infekcije često se manifestiraju blažom upalom od one koja sje tipična za bakterijski meningitis te zato broj stanica može biti povišen tek suptilno i teško ga je razlikovati od postoperativne upale. Za otkrivanje uzročnika infekcije i antibiograma kritično je optimalno odrediti terapiju. CT i ultrazvuk abdomena mogu biti korisni za identifikaciju nakupina likvora na distalnim krajevima VPD-a.

## 1.9. LIJEČENJE

Za djecu se preporučuje empirijska terapija vankomicinom (15 mg / kg IV po dozi svakih 6 sati; ne prelazi 1 g po dozi) u kombinaciji s antibiotikom koji djeluje protiv endogenih gram-negativnih uzročnika (npr. cefotaksim ili ceftriakson). Infekcija s *P. aeruginosom* ili drugim rezistentnim gram-negativnim bacilima u djece je rijetka. Stoga je antipseudomonasni antibiotik dio empirijske terapije isključivo ukoliko postoje specifični čimbenici rizika. Ako se radi o multirezistentnom gram-negativnom bacilu moguće je prepisati meropenem. U bolesnika za kojeg se zna da je koloniziran ili inficiran drugim rezistentnim uzročnicima treba prilagoditi empirijsku terapiju (78). Ciljana antibiotska terapija temelji se na rezultatima bojenja po Gramu, kulture likvora te antibiograma. Monoterapija vankomicinom koristi se kod gram-pozitivnih izolata te se treba nastaviti kod izolacije uzročnika rezistentnih na meticilin, dok se stafilocoki osjetljivi na meticilin trebaju liječiti kloksacilinom ili flukloksacilinom. Oralni rifampicin rutinski se ne dodaje gore navedenim antibioticima, ali može povećati izlječenje u slučaju refraktornih slučajeva (96). Rifampicin se koristi kao dio terapijske kombinacije kod onih bolesnika kod kojih je uslijed infekcije SŽS - a nemoguće ukloniti drenažni sustav. Ukoliko su nalazi kultura negativni, a postoji velika sumnja na infekciju SŽS-a, empirijska je terapija za pretpostavljenu stafilokoknu infekciju vankomicin. Vankomicin je lijek izbora kod izolacije MRSA-e i KNS-a jer je najbolje proučeni lijek s najviše kliničkog iskustva. Međutim, vankomicin ima slabu penetraciju u likvor (1 % kada moždane ovojnice nisu upaljene; 5% kod infekcije moždanih ovojnica) (97 - 100). Naime, nafcilin i kloksacilin imaju dobru penetraciju u vrijeme upale moždanih ovojnica te su lijek izbora za meticilin-osjetljive sojeve *S. aureus* (MSSA) (78). Među alternativnim sredstvima za stafilokokni meningitis u djece linezolid se ne preporučuje zbog nedostatne koncentracije koja se postiže u likvoru (101, 102). Terapija izbora za infekciju *C. acnes* je penicilin G (78). Alternativni agensi uključuju cefalosporine treće generacije (ceftriakson, cefotaksim), vankomicin, daptomicin i linezolid. Intraventrikularni se antibiotici uvijek koriste u kombinaciji s intravenskom terapijom. Čuvaju se za okolnosti u kojima do sterilizacije likvora nije došlo unatoč intravenskoj primjeni antibiotika i uklanjanju šanta (103), kod slabe reakcije bolesnika na sistemske antibiotike (78), kod infekcije rezistentnim uzročnicima osjetljivima samo na antibiotike sa slabom penetracijom u likvorski prostor (103), u okolnosti u kojima se sustav za odvodnju ne može ukloniti (104 - 106). Randomizirana kontrolirana ispitivanja o učinkovitosti intraventrikularnih antibiotika nisu provedena. Ovaj način liječenja je potencijalno toksičan i zahtijeva pažljivu pripremu i primjenu lijeka. FDA zasada nije odobrila nijedan antibiotik za intraventrikularnu uporabu, kao što ni ne postoji standardizirani pristup u doziranju istih (107, 108). Najčešće se primjenjuju vankomicin i gentamicin (103, 105, 106, 109 - 114), dok se intratekalni kolistin koristi za liječenje multirezistentnih uzročnika, npr. za *Acinetobacter species* (115, 116). Penicilini i cefalosporini ne smiju se davati intraventrikularnim putem zbog svoje neurotoksičnosti (103, 117). Koncentracije antibiotika trebaju biti 10 do 20 puta veće od MIC-a za određeni uzročnik (78). Optimalna duljina trajanja antibiotske

terapije nije definirana jer nisu provedene randomizirane prospektivne studije na tu temu (78, 118). Unatoč tome, preferira se terapija antibioticima u skladu s IDSA smjericama (78):

- Infekcije uzrokovane KNS-om ili *C. acnes* bez ili s minimalnom pleocitozom, a normalne glukoze u likvoru te s nekoliko simptoma ili sistemskih značajki treba liječiti 10 dana.
- Infekcije uzrokovane KNS-om ili sa *C. acnes* sa značajnom pleocitozom, hipoglikorahijom i s kliničkim simptomima ili sustavnim značajkama treba liječiti 10 do 14 dana.
- Infekcije uzrokovane *S. aureusom* ili gram-negativnim bacilima bez ili sa značajnom pleocitozom, hipoglikorahijom ili s kliničkih simptoma ili sistemskim značajkama treba liječiti 10 do 14 dana. Neki stručnjaci liječe infekcije uzrokovane gram-negativnim bacilima 21 dan.
- Za pacijente s višestruko pozitivnim kulturama likvora tijekom terapije antibioticima liječenje treba nastaviti 10 do 14 dana nakon posljednje pozitivne kulture.

Naposljetku, trajanje terapije antibioticima treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnika na terapiju. Dulje trajanje terapije može biti opravdano u slučaju odgođenog ili nepotpunog odgovora. U rijetkih bolesnika nije moguće potpuno uklanjanje sustava za odvodnju. U tim slučajevima nakon završetka početne intravenske terapije može biti potrebna dugotrajna oralna profilaksa. Optimalno vrijeme postavljanja novog šanta nije definirano, već se prilagođava s obzirom na izolat, ozbiljnost infekcije, poboljšanje nalaza likvora te na temelju perioda potrebnog za sterilizaciju likvora (78):

- U bolesnika u kojih je infekcija uzrokovana KNS-om ili sa *C. acnes*, čiji je nalaz likvora uredan a kulture negativne 48 sati nakon uklanjanja sustava za odvodnju, novi se sustava za odvodnju može postaviti već treći dan nakon uklanjanja kontaminiranog sustava za odvodnju.
- U bolesnika u kojih je infekcija uzrokovana KNS-om ili sa *C. acnes*, čiji nalaz likvora nije uredan, no ponovljene kulture likvora su negativne, novi se sustava za odvodnju može za pacijente s infekcijom KNS-om ili sa *C. acnes*, s povezanim abnormalnostima, ali s negativnim ponovljenim kulturama likvora, novi shunt može se postaviti nakon terapije antibiotikom u trajanju od 7 dana. Ako su ponovljene kulture pozitivne, antimikrobno liječenje treba nastaviti sve dok kulture likvora ne budu negativne 7 do 10 dana uzastopno te tek onda treba postaviti novi sustava za odvodnju.
- Za pacijente s infekcijom uzrokovanom *S. aureusom* ili gram-negativnim bacilima, novi se sustav za odvodnju može postaviti 10 dana nakon što su kulture likvora negativne.

Bolesnicima se ne preporuča ukinuti antibiotsku terapiju prije nego li im se učini konverzija sustava za odvodnju (78). Nakon konverzije važno je pratiti pacijenta kako bi se utvrdio je li infekcija adekvatno izliječena.



## **1.10. PREVENCIJA**

Mjere za prevenciju infekcija sustava za odvodnju uključuju precizno pridržavanja načela kirurške asepsa te kirurških tehnika s naglaskom na čim kraće vrijeme zahvata te perioperativnu antibiotsku profilaksu (119, 120). Profilaktička zamjena sustava za odvodnju se ne preporučuje. Perioperativna antibiotska profilaksa opravdana je u bolesnika kod kojih se postavlja sustav za odvodnju (78, 121 - 124). Po smjernicama za antimikrobnu profilaksu američkih društava iz 2013. godine bolesnicima koji su podvrgnuti čistim neurokirurškim zahvatima, uključujući postavljanje sustava za likvorsku odvodnju, preporuča se profilaksa cefazolinom i to samo neposredno prije i tijekom kirurškog postupka. Treba napomenuti da neki stručnjaci preferiraju kombinaciju s vakomicinom ili vankomicin sam i to zbog rezistencije KNS-a na oksacilin ili zbog prethodne infekcije ili opasnosti od infekcije MRSA-om.

## **1.11. PROGNOZA**

Od 142 djece s različitim etiologijama hidrocefalusa (od kojih su najčešće bile intraventrikularno krvarenje (16 %), tumori mozga (16 %) i spina bifida (15 %)) u kojih je dijagnoza postavljena prije pete godine a praćeni su u prosjeku 4 godine i 10 mjeseci umrla su 23 bolesnika (16 %), prvenstveno u skupini bolesnika oboljelih od tumora. Od ukupnog broja bolesnika u 70 % je postavljen VPD. Infekcija je zapažena u 19 % bolesnika nakon postavljanja sustava za odvodnju te u 51 % bolesnika nakon mehaničkih komplikacija. Dobar napredak u rastu i razvoju zapažen je u 61 % djece, posebice u one s kongenitalnom stenozom akvadukta, sa cistama i nepoznatim ili različitim opstruktivnim uzrocima (ukupno 22 %). Najgori ishod zapažen je u bolesnika s postmeningitičkim hidrocefalusom (8 %). Izolirani opstruktivni hidrocefalus imao je bolju prognozu te su ti bolesnici većinom uspješno liječeni ventrikulostomijom. Bolesnici liječeni postavljanjem sustava za odvodnju imala su veći rizik od razvika komplikacija. U bolesnika s neurološkim oštećenjem ili pridruženim malformacijama prognoza je bila lošija (125). U kohortnom prospektivnom istraživanju koje je trajalo 42 – 45 godine a provedeno je u Norveškoj na 128 bolesnika kojima je u periodu između 1967. i 1970. postavljen sustav za odvodnju umrlo je 47,6 %. Umrli bolesnici bili su iz skupine s dijagnozom tumora (22 bolesnika) i dijagnozom meningomijelokele (13 bolesnika). Smrtnost je iznosila 39 % kad su iz promatranja isključeni bolesnici s dijagnozom maligne bolesti. Stope smrtnosti izračunate u periodima od 1, 2, 10, 20 i 40 godina od uključivanja u istraživanje iznosile su 16 %, 24 %, 31 %, 40 % i 48 %. Učestalost smrtnosti povezane sa šantom bila 8 %. Većina djece završila je škole (67 %) ili školu za osobe s posebnim potrebama (20 %). Samoprocijenjeno zdravlje bilo je znatno lošije u 6 od 8 područja (SF - 36) u usporedbi s rezultatima populacije. Funkcionalni je status među preživjelim značajno

varirao tijekom razdoblja praćenja, ali većina bolesnika bila samostalna. Ukupno 56 % pacijenata bilo je društveno neovisno i 42 % bolesnika bilo je zaposleno (126).

## **2. HIPOTEZA**

Koagulaza negativni stafilokoki najčešći su uzročnici infekcija povezanih sa sustavima za trajnu odvodnju likvora u djece i adolescenata.

## **3. CILJEVI RADA**

Opći je cilj rada odrediti:

- dobnu i spolnu distribuciju bolesnika
- etiologiju hidrocefalusa
- prevalenciju pojedinih tipova shunt meningitisa
- najčešće uzročnike shunt meningitisa
- specifičnosti u kliničkoj slici i laboratorijskim vijednostima za pojedine oblike shunt meningitisa
- način liječenja
- ishod hospitalizacije.

Specifični ciljevi ovog rada jesu:

- odrediti period latencije za nastanak ABM-a i EM-a
- odrediti povezanost uzroka hidrocefalusa i uzročnika ABM-a
- odrediti povezanost uzroka hidrocefalusa i vremena potrebnog za sterilizaciju likvora
- deskriptivno analizirati konzervativno liječene bolesnike
- deskriptivno analizirati bolesnike liječene intravetrikulskom terapijom antibioticima
- odrediti osobitosti u nalazima likvora za bolesnike s EM-om
- odrediti povezanost laboratorijskih nalaza krvi i nalaza likvora u bolesnika s ABM-om
- odrediti povezanost vrijednosti CRP-a u krvi i postojanja peritonitisa
- odrediti povezanost laboratorijskih nalaza krvi i likvora te infekcije uzrokovane specifičnom skupinom uzročnika

## 4. MATERIJALI I METODE

### *Dizajn istraživanja*

Pregledom medicinske dokumentacije učinjena je retrospektivna analiza bolesnika mlađih od 18 godina hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu u razdoblju između 1. siječnja 2004. i 31. prosinca 2018. godine s dijagnozom infekcije SŽS-a povezane sa sustavom za trajnu odvodnju cerebrospinalnog likvora.

### *Klasifikacija bolesnika*

U studiju su bili uključeni svi hospitalizirani bolesnici s dijagnozom infekcije SŽS-a povezane sa sustavom za ventrikulo-peritonejsku odvodnju čija je dokumentacija bila dostupna. Bolesnici su podijeljeni prema:

- demografskim podacima (dob, spol)
- tipu infekcije (akutni bakterijski meningitis, eozinofilni meningitis, kronični eozinofilni meningitis, kronični meningitis, aseptični meningitis, gljivični shunt meningitis)
- prisutnosti peritonitisa
- izoliranom uzročniku infekcije
- načinu liječenja infekcije (konzervativno – samo antibioticima ili uz zamjenu sustava za odvodnju – vanjskog i/ili unutarnjeg)
- periodu latencije za razvitak infekcije
- duljini perioda potrebnog za sterilizaciju likvora
- etiologiji hidrocefalusa (kongenitalni, posthemoragijski, postoperativni, posttraumatski, postmeningitički, postmemingitički tuberkulozni)
- ishodu (preživio, *exitus letalis*).

Za bolesnike su bilježeni i:

- vodeći simptomi tijekom infekcije (stanje svijesti – uredno, somnolencija, sopor, koma; febrilitet tijekom infekcije definiran kao aksilarna temperatura od minimalno 38 °C; glavobolja; povraćanje; bol i/ili napinjanje trbušne stijenke, eritem/edem/apsces na mjestu postavljene sustava za odvodnju - proksimalno ili distalno)
- nalazi likvora (biokemijski, citološki)
- nalazi krvi (upalni parametri, KKS, DKS, hemokultura)
- duljina hospitalizacije.

### *Dijagnostički postupci*

Dijagnoza infekcije u bolesnika utvrđena je na temelju osobitosti iz anamneze, statusa, osnovnih laboratorijskih nalaza krvi i likvora (biokemijska, citološka i mikrobiološka analiza). Likvor dobiven punkcijom sustava za odvodnju likvora praćen je tijekom hospitalizacije s ciljem sterilizacije likvora, ukoliko je uzročnik izoliran. Uzročnici iz likvora i krvi dokazani su kulturom likvora te metodom lančane reakcije polimeraze.

### *Analiza podataka*

Statistička analiza provedena je u softverskom paketu Statistica (TIBCO Software Inc. (2018). Statistica (data analysis software system), version 13. <http://tibco.com>). Vrijednosti metričkih varijabli prikazane su deskriptivno srednjom vrijednošću, standardnom devijacijom, medijanom i interkvartilnim rasponom te drugim parametrima. Normalnost razdiobe ovih varijabli ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kako su vrijednosti svih metričkih varijabli značajno odstupale od normalne razdiobe, statistički testovi provedeni su neparametrijskim metodama. Vrijednosti varijabli mjerenih pomoću nominalne ili ordinalne ljestvice prikazane su kontingencijskim tablicama. Statistički testovi na ovim varijablama provedeni su hi-kvadrat testom. Razina statističke značajnosti (alfa, greška tipa I) postavljena je na 0,05.

## **5. REZULTATI**

U istraživanje je bilo uključeno 47 bolesnika. Neki su od bolesnika imali više od jedne epizode meningitisa te je stoga ukupni broj slučajeva meningitisa iznosio 68.

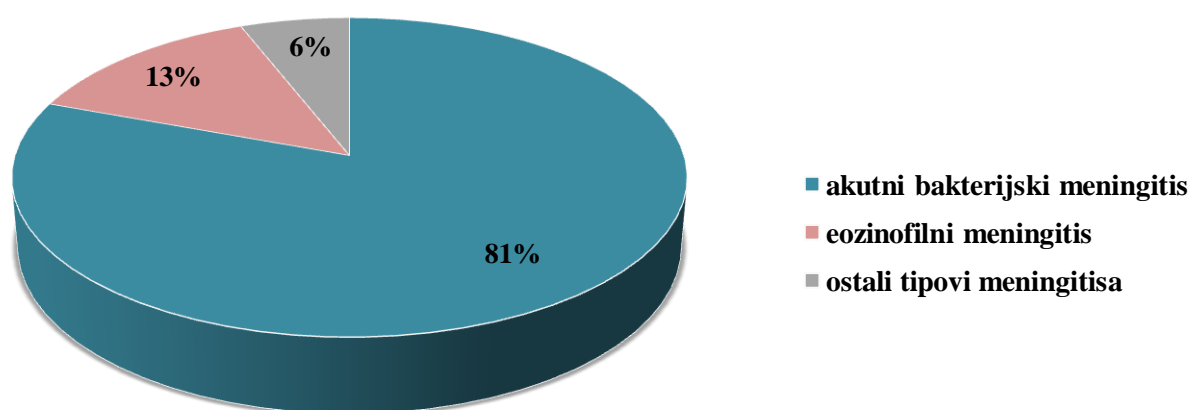
Tablica 1, Deskriptivni podaci o dobi bolesnika kod prve hospitalizacije

	N	M	-95% IP	+95% IP	Med	Min	Maks	DK	GK	SD
<b>Dob [god.]</b>	47	<b>4,4</b>	2,8	6,0	<b>1,1</b>	0,0	17	0,4	7,5	5,47

Među ispitanicima je bilo 28 dječaka i 19 djevojčica, odnosno udio dječaka iznosio je 60 % a djevojčica 40 %. Nije bilo statistički značajne razlike po dobi s obzirom na spol ispitanika ( $p = 0,162$ ; Mann Whitney U test). Od promatranih 68 dijagnoza najčešće su bile dijagnoze akutnog bakterijskog meningitisa ( $N = 54$ ) te eozinofinog meningitisa ( $N = 9$ ). Ostale dijagnoze bile su zastupljene s po jednim slučajem.

Tablica 2, Udjeli pojedinih tipova shunt meningitisa

Tip meningitisa	N	Udio [%]
<b>Akutni bakterijski meningitis</b>	54	80,6
Kronični meningitis	1	1,5
<b>Eozinofilni meningitis</b>	9	13,4
Aseptični meningitis	1	1,5
Kronični eozinofilni meningitis	1	1,5
Gljivični shunt meningitis	1	1,5



Slika 1, Udjeli najčešćih vrsta shunt meningitisa

Za bolesnike je izračunato vrijeme latencije za nastanak infekcije, odnosno period mjeren u danima od implantacije posljednjeg VPD-a do razvitka simptoma infekcije ili do potvrde dijagnoze infekcije na temelju nalaza krvi i/ ili likvora. Vidljiva je kraća prosječna latencija u skupini bolesnika s dijagnozom EM-a. Ova razlika je statistički značajno niža od skupine bolesnika s dijagnozom ABM-a ( $p = 0,032$ ; Mann Whitney U test).

Tablica 3, Vremena latencije u danima za dva najčešća oblika meningitisa, akutni bakterijski meningitis i eozinofilni meningitis

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
<b>ABM</b>	<b>94,2</b>	49	0,0	1884,0	279,52	14,0	174,5	14,0	<b>27,0</b>	51,0
<b>EM</b>	<b>28,1</b>	8	0,0	149,0	52,92	-16,1	72,4	0,0	<b>3,5</b>	34,5
<b>Ukupno*</b>	103,3	60	0,0	1884,0	298,38	26,2	180,4	11,5	24,5	52,0

\*, „Ukupno“ odnosno N = 60 označava ukupni je broj slučajeva za koje je na raspolaganju bio podatak o vremenu latencije

Vrijeme latencije moguće je promatrati i kategorijski, podijeljeno u periode od 30 dana, kako je prikazano u Tablici 4. Kada se analizira latencija prikazana na ovaj način, razlike među promatranim skupinama nisu statistički značajne ( $p = 0,590$ ; hi-kvadrat test).

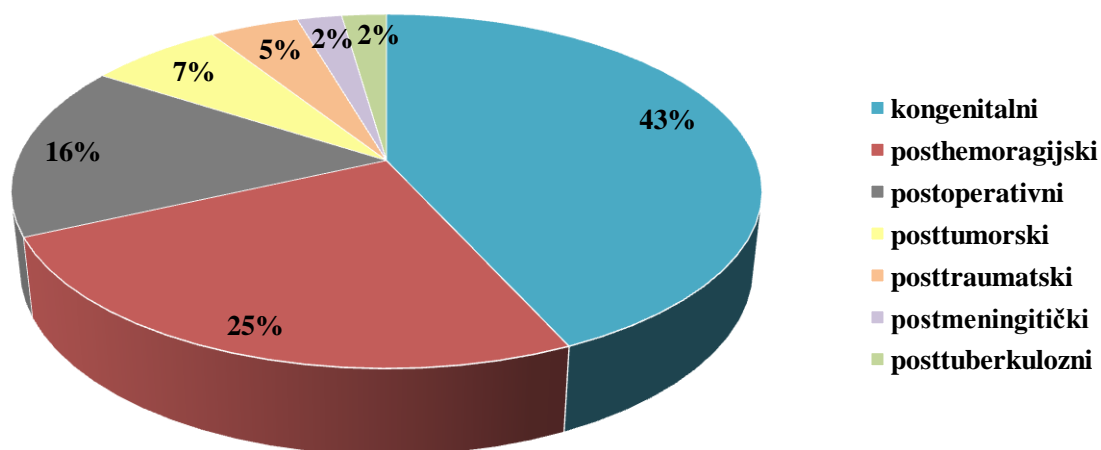
Tablica 4, Vremena latencije promatrana kategorijski za dva najčešća oblika meningitisa, akutni bakterijski meningitis i eozinofilni meningitis

	Dijagnoza	Latencija [dani]			Ukupno
		0-30	31-60	>61	
<b>ABM</b>	N	26	12	15	53
	Udio	49,06%	22,64%	28,30%	
<b>EM</b>	N	6	1	2	9
	Udio	66,67%	11,11%	22,22%	
	Ukupno	32	13	17	62

Ovisno o etiologiji hidrocefalusa bolesnici su podijeljeni u 7 skupina. Najčešći uzroci hidrocefalusa među bolesnicima bili su kongenitalni, posthemorahijski i postoperativni, dok su među bolesnicima zabilježeni i slučajevi posttumorskog, posttraumatskog, postmeningitičkog i postmeningitičkog tuberkuloznog meningitisa.

Tablica 5, Prikaz uzroka hidrocefalusa po udjelima

<b>Etiologija hidrocefalusa</b>	<b>N</b>	<b>Udio [%]</b>
<b>Kongenitalni</b>	19	43,2
<b>Posthemoragijski</b>	11	25,0
<b>Postoperativni</b>	7	15,9
Posttumorski	3	6,8
Posttraumatski	2	4,5
Postmmeningitički	1	2,3
Postmeningitički tuberkulozni	1	2,3



Slika 2, Tipovi hidrocefalusa prema etiologiji

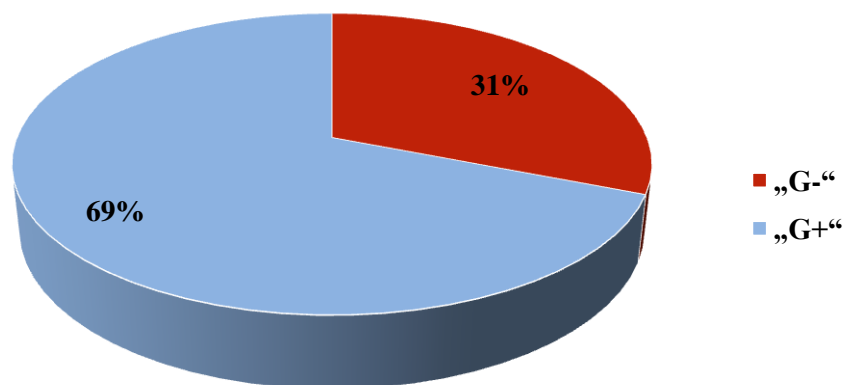
Za potrebe daljnje analize uzroci će biti podijeljeni na dvije skupine – kongenitalni (N = 19) i ostali uzroci (N = 25).

U bolesnika su bilježeni izolirani uzročnici iz likvora koji su prikazani u Tablici 6. Prikazani su uzročnici za slučajeve u kojima je informacija o uzročniku bila poznata.

Tablica 6, Prikaz izoliranih uzročnika meningitisa

Uzročnik	N
Staphylococcus epidermidis	27
Pseudomonas aeruginosa	3
Acinetobacter baumannii	2
Klebsiella pneumoniae ESBL	2
Enterococcus faecalis	2
Candida albicans	1
Corynebacterium striatum	1
Enterobacter aerogenes	1
Escherichia coli	1
Mycobacterium abscessus	1
Netipabilni Haemophilus influenzae	1
Serratia marcescens	1
Staphylococcus hominis	1
Streptococcus sanguis	1

Za potrebe daljnje analize uzročnici su bili podijeljeni u dvije skupine, gram negativnu skupinu u koju su bili uključeni i gram pozitivni enterokoki („G -“) te gram pozitivnu skupinu u koju su svrstani stafilocoki i streptokoki („G +“). Iz analize je isključen gljivični uzročnik *Candida albicans* izoliran u jednom slučaju.



Slika 3, Izolirani uzročnici ABM-a podijeljeni u dvije skupine, „G +“ i „G -“



Prikazane su razlike među uzročnicima shunt meningitisa u skupini bolesnika s kongenitalnim tipom hidrocefalusa u odnosu na ostale bolesnike. Razlike među skupinama nisu statistički značajne ( $p = 0,429$ ;  $\chi^2$  - kvadrat test)

Tablica 8, Prikaz uzročnika shunt meningitisa skupine u bolesnika s različitom etiologijom hidrocefalusa (svrstani u dvije skupine)

Etiologija hidrocefalusa		Uzročnici		
		„G-“	„G+“	Ukupno
<b>Kongenitalni</b>	N	3	9	12
	Udio	<b>25,00%</b>	<b>75,00%</b>	100%
<b>Ostali tipovi</b>	N	7	11	18
	Udio	<b>38,89%</b>	<b>61,11%</b>	100%
	Ukupno	10	20	30

U bolesnika su bilježeni podaci o datumu izolacije uzročnika i o datumu sterilizacije likvora (uzročnik više nije izoliran iz uzorka likvora).

Tablica 9, Deskriptivni podaci za vremena sterilizacije likvora

	N	M	-95% IP	+95% IP	Med	Min	Maks	DK	GK	SD
<b>Vrijeme [dani]</b>	33	<b>13,7</b>	8,89	18,4	<b>10,0</b>	0	64,0	3,00	17,0	13,48

Vrijeme sterilizacije uspoređeno je između dvije skupine bolesnika s različitim etiologijama hidrocefalusa. Vidljivo je statistički značajno kraće vrijeme sterilizacije u skupine bolesnika s kongenitalnim hidrocefalusom u odnosu na skupinu bolesnika sa svim ostalim etiologijama hidrocefalusa ( $p = 0,008$ ; Mann Whitney U test).

Tablica 10, Usporedni prikaz vremena sterilizacije likvora bolesnika s kongenitalnim tipom hidrocefalusa i odnosu na ostale tipove hidrocefalusa

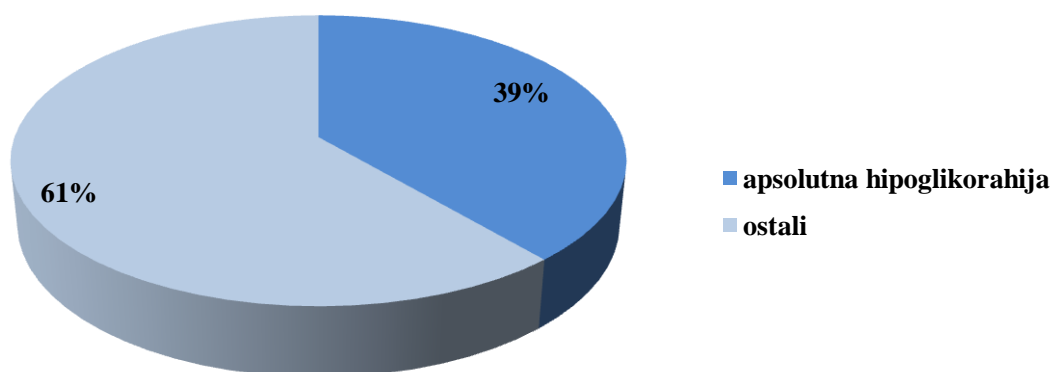
Etiologija hidrocefalusa	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
<b>Kongenitalni</b>	<b>6,3</b>	9	0,0	14,0	4,6	2,8	9,9	3,0	<b>8,0</b>	9,0
<b>Ostali uzroci</b>	<b>20,3</b>	15	1,0	64,0	16,4	11,3	29,4	12,0	<b>16,0</b>	29,0

U bolesnika s ABM - om bilježeni su nalazi krvi i likvora.

Tablica 11, Deskriptivni prikaz vrijednosti nalaza krvi i likvora u bolesnika s ABM - om

	N	M	-95% IP	+95% IP	Med	Min	Maks	DK	GK	SD
<b>CRP [mg/L]</b>	50	<b>90,13</b>	66,75	113,51	<b>66,800</b>	0,700	257,90	12,90	162,90	82,28
<b>Leu [<math>\times 10^9</math>/L]</b>	50	<b>12,850</b>	11,22	14,47	<b>11,600</b>	4,400	29,00	8,500	16,60	5,704
<b>Neu [%]</b>	48	<b>58,66</b>	53,05	64,28	<b>60,350</b>	11	91,10	51,10	72,25	19,34
<b>Stanice [/3 <math>\mu</math>L]</b>	53	<b>1065,92</b>	616,94	1514,91	<b>400</b>	10	7600,00	125,00	1280,00	1628,92
<b>PMN [%]</b>	52	<b>42,06</b>	33,80	50,31	<b>40</b>	0	95,00	15,00	70,00	29,65
<b>GUL[mmol/L]</b>	48	<b>2,34</b>	1,87	2,81	<b>2,050</b>	0	7,70	1,40	3,15	1,61
<b>GUL/GUK</b>	29	<b>0,37</b>	0,28	0,46	<b>0,353</b>	0,036	0,82	0,19	0,55	0,24

Od bolesnika koji s dijagnozom ABM - a za koje postoje podaci o GUL - u i GUK - u (N = 31) dobiven je udio bolesnika koji je kod prijema imao apsolutnu hipoglikorahiju, ako se apsolutna hipoglikorahija definira se kao  $GUL \leq 1 \text{ mmol/L}$  i/ili  $GUL/GUK \leq 0,22$ .

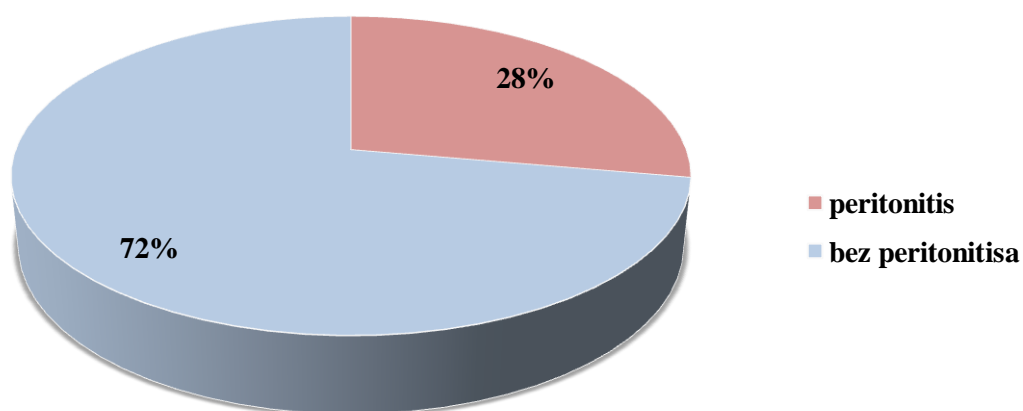


Slika 4, Udio bolesnika s dijagnozom ABM-a koji imaju apsolutnu hipoglikorahiju

Nije uočena statistički značajna povezanost između udjela polimorfonukleara u likvoru i vjerojatnosti izolacije uzročnika iz likvora ( $p = 0,932$ ; Mann Whitney U test).

Tablica 13, Povezanost udjela polimorfonukleara u likvoru i vjerojatnosti izolacije uzročnika iz likvora

Uzročnik izoliran	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
<b>Da</b>	<b>42,9</b>	39	0,0	95,0	29,4	33,4	52,5	15,0	<b>40,0</b>	70,0
<b>Ne</b>	<b>42,0</b>	24	1,0	88,0	30,0	29,3	54,7	13,5	<b>38,5</b>	70,0



Slika 5, Prikaz učestalosti peritonitisa u bolesnika s ABM - om

Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o tome jesu li imali peritonitis. Te su dvije skupine bolesnika uspoređene s obzirom na izmjerenu vrijednosti CRP - a kod prijema u bolnicu. Razlike među skupina bile su statistički značajne ( $p = 0,002$ ; Mann Whitney U test).

Tablica 13, Deskriptivni prikaz vrijednosti CRP - a u ovisnosti o prisutnosti peritonitisa

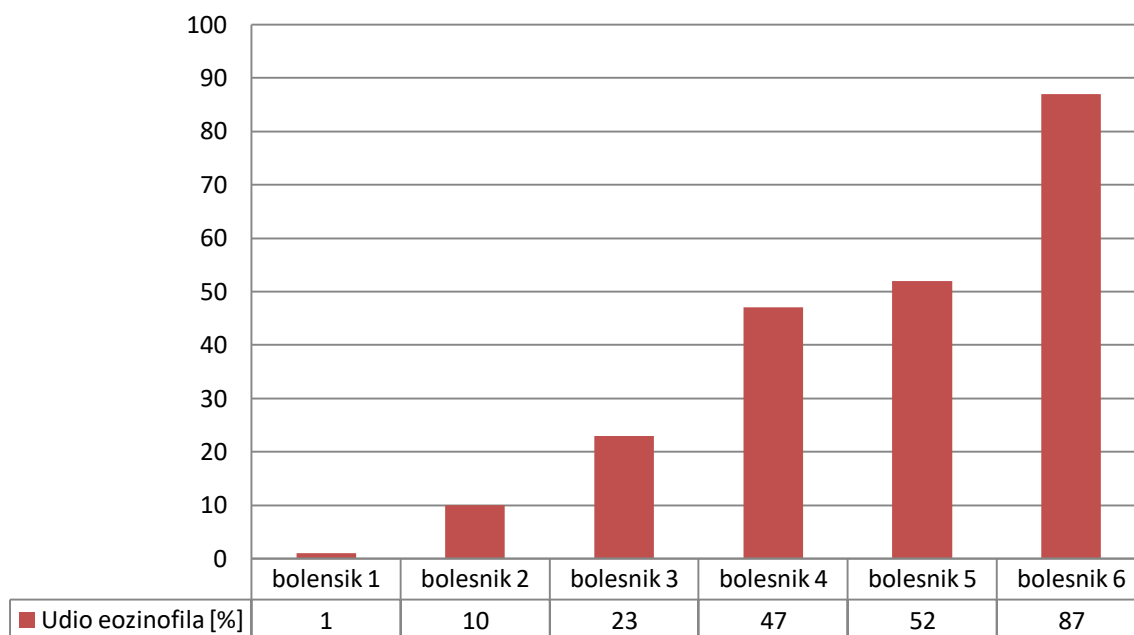
Peritonitis	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
<b>Ne</b>	<b>56,1</b>	49	0,6	257,9	69,9	36,1	76,2	3,7	<b>22,7</b>	88,0
<b>Da</b>	<b>134,6</b>	14	9,4	241,4	87,3	84,2	185,0	39,6	<b>164,6</b>	213,3

U bolesnika s ABM-om uspoređene su vrijednosti nalaza krvi (CRP, leukociti, neutrofili) i likvora (stanice, polimorfonukleari, GUL, GUL / GUK) s obzirom na skupinu izoliranih uzročnika. Uočene su statistički značajne vrijednosti za udio neutrofila u krvi te za udio polimorfonukleara iz likvora. Udio je neutrofila viši u bolesnika s izoliranim uzročnikom iz skupine „G-“ ( $M = 68,23\%$  prema  $M = 54,96\%$ ), kao i udio polimorfonukleara ( $M = 59,33$  prema  $M = 35,67$ ). Za ostale vrijednosti iz krvi i likvora nisu nađene statistički značajne razlike.

Tablica 14, Deskriptivni prikaz vrijednosti nalaza krvi i likvora u ovisnosti o izoliranom uzročniku

CRP [mg / L]											
Uzročnik	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK	p
„G+“	97,20	26	1,60	233,40	77,72	65,81	128,59	13,20	85,10	162,90	0,938
„G-“	98,43	12	0,90	257,90	93,51	39,02	157,85	24,70	65,25	184,25	
Leu [x10 <sup>9</sup> / L]											
„G+“	14,40	27	4,40	28,40	5,61	12,18	16,62	9,20	14,40	18,20	0,082
„G-“	11,76	11	6,80	29,00	6,36	7,49	16,04	7,10	9,50	14,20	
Neu [%]											
„G+“	54,96	25	14,00	82,90	18,78	47,20	62,71	43,40	54,20	68,10	0,027
„G-“	68,23	12	52,70	86,00	12,57	60,24	76,21	57,00	67,40	81,50	
Stanice [/ 3 µL]											
„G+“	892,4	28	10,0	5632,0	1427,4	338,9	1445,8	81,0	374,5	790,0	0,101
„G-“	1791,7	13	32,0	7600,0	2298,1	402,9	3180,4	220,0	910,0	1850,0	
PMN [%]											
„G+“	35,67	27	0,00	76,00	25,88	25,43	45,91	12,00	30,00	58,00	0,020
„G-“	59,33	12	6,00	95,00	31,31	39,44	79,23	36,50	67,00	88,00	
GUL [mmol / L]											
„G+“	2,08	26	0,20	6,10	1,33	1,54	2,62	1,40	1,90	2,50	0,745
„G-“	2,03	12	0,00	4,70	1,64	0,98	3,07	0,70	1,80	3,15	
GUL / GUK											
„G+“	0,35	18	0,04	0,71	0,22	0,24	0,46	0,17	0,37	0,51	0,790
„G-“	0,34	7	0,06	0,80	0,29	0,08	0,61	0,11	0,22	0,69	

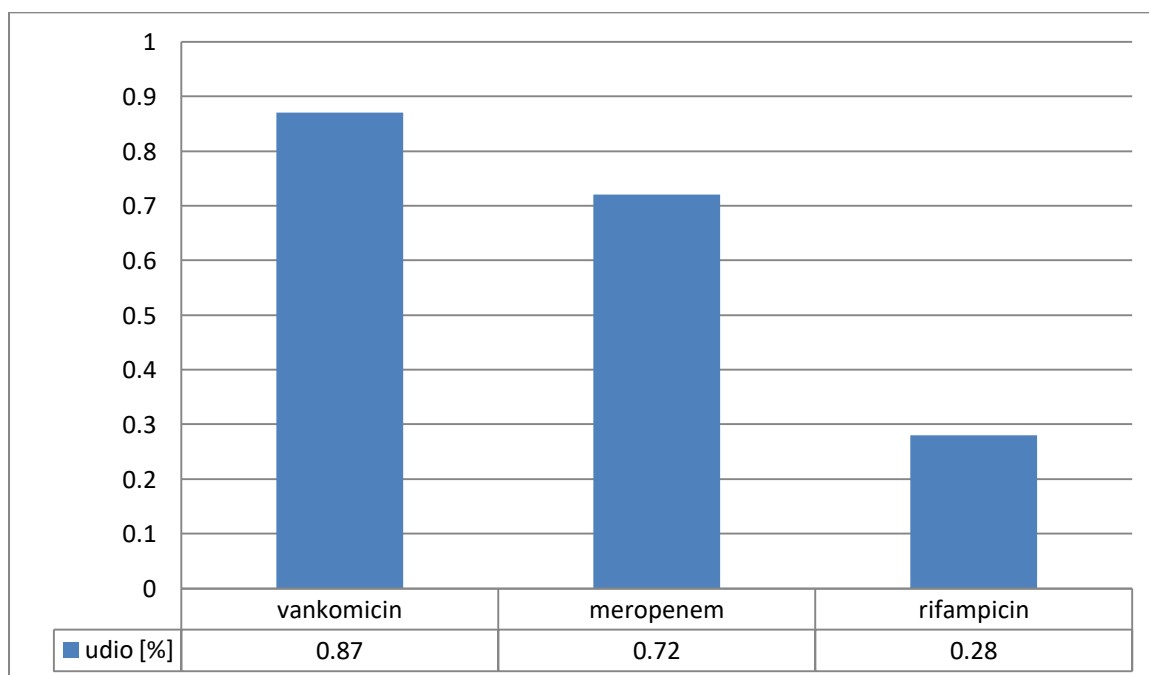
Bolesnici s dijagnozom eozinofilnog meningitisa (N = 9) dijagnosticirani su na temelju udjela eozinofila u likvoru tijekom hospitalizacije od minimalno 10 %. Podaci o udjelu eozinofila skupljeni kod prijema za bolesnike s konačnom dijagnozom eozinofilnog meningitisa prikazani grafički za 6 od 9 bolesnika za koje su podaci bili dostupni.



Slika 6, Prikaz udjela eozinofila u likvoru u bolesnika s dijagnozom eozinofilnog meningitisa

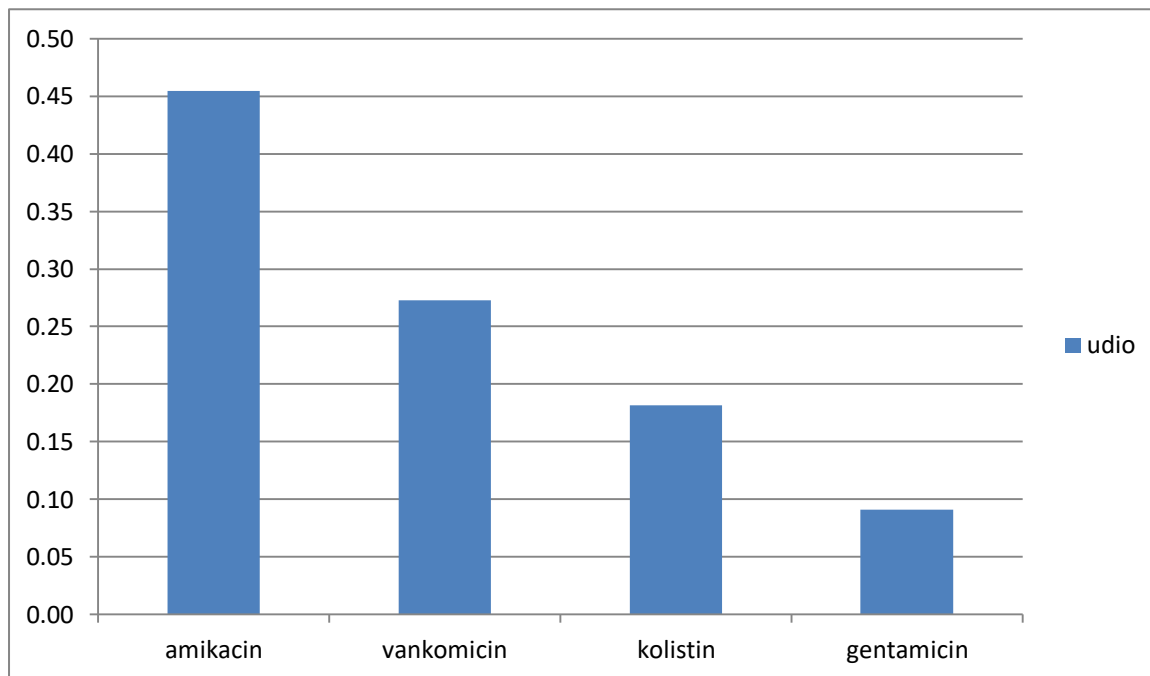
Bolesnici s dijagnozom ABM-a liječeni su intravenskim antibioticima i to najčešće politerapijom., u prosjeku s 3 različita antibiotika. Podaci su poznati za 53 slučaja ABM - a.

Bolesnici s eozinofilnim meningitisom liječeni su primjenom kortikosteroida tijekom dužeg vremenskog perioda.



Slika 7, Prikaz udjela korištenja najčešćih intravenskih antibiotika u liječenju ABM - a

U nekih je bolesnika uz terapiju intravenskim antibioticima korištena i intraventrikularna terapija (N=11, 21 % slučajeva ABM - a). U svih je pacijenata intraventrikulski primijenjivan samo 1 antibiotik.



Slika 8, Prikaz udjela korištenja intraventrikularnih antibiotika u liječenju ABM - a

Bolesnici su promatrani u odnosu na dva najčešće primijenjivana principa u liječenju:

- liječenje samo antibiotikom (konzervativno)
- liječenje antibiotikom uz ekstirpaciju VPD-a, postavljanje EVD - a te konačnu konverziju na VPD (tzv. „EVD + VPD“).

Ostali puno rjeđi zabilježeni načini liječenja bili su:

- liječenje antibiotikom uz zamjenu VPD - a
- liječenje antibiotikom uz zamjenu VPD - a
- liječenje antibiotikom uz ekstirpaciju VPD - a (otpušteni kući bez sustava za odvodnju)
- liječeni antibiotikom uz ekstirpaciju VPD - a, postavljanje EVD - a te konačnu ekstirpaciju EVD - a (otpušteni kući bez sustava za odvodnju)
- liječeni antibiotikom uz ekstirpaciju VPD - a i postavljanje EVD - a (konačna konverzija nije učinjena tijekom naše hospitalizacije).

Tablica 15, Prikaz načina liječenja u ovisnosti o etiologiji hidrocefalusa

Liječenje		Etiologija hidrocefalusa		
		Kongenitalni	Ostali tipovi	Ukupno
<b>Konzervativno</b>	N	1	3	4
	Udio	<b>25,00 %</b>	<b>75,00 %</b>	100 %
<b>„EVD + VPD“</b>	N	16	19	35
	Udio	<b>45,71 %</b>	<b>54,29 %</b>	100 %
	Ukupno	17	22	39

(p = 0,428; hi – kvadrat)

Tablica 16, Deskriptivni prikaz dobi u godina u ovisnosti o načina liječenja

Liječenje	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
<b>Konzervativno</b>	<b>1,48</b>	7	0,17	6,82	2,37	-0,71	3,67	0,27	<b>0,73</b>	1,00
<b>„EVD + VPD“</b>	<b>4,16</b>	46	0,04	17,23	5,45	2,54	5,78	0,48	<b>1,00</b>	6,95
<b>Ukupno</b>	<b>3,81</b>	53	0,04	17,23	5,21	2,37	5,24	0,48	<b>0,87</b>	6,36

(p = 0,271; hi – kvadrat)

Tablica 17, Deskriptivni prikaz nalaza krvi i likvora u ovisnosti o načinu liječenja

CRP [mg/L]											
Liječenje	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK	p
Konzervativno	46,59	7	1,80	233,40	84,63	-31,68	124,85	3,10	12,00	57,70	0,265
„EVD + VPD“	85,92	42	0,60	257,90	82,28	60,28	111,56	9,40	64,35	160,90	
Leu [x10 <sup>9</sup> /L]											
Konzervativno	11,97	7	5,00	18,20	5,05	7,30	16,64	7,30	13,90	16,60	0,668
„EVD + VPD“	13,36	42	4,40	29,00	5,78	11,56	15,16	9,10	12,60	16,50	
Neu [%]											
Konzervativno	33,76	5	14,00	71,60	27,31	-0,15	67,67	14,00	15,00	54,20	0,055
„EVD + VPD“	59,95	42	11,00	91,10	17,61	54,46	65,44	51,70	62,00	72,90	
Stanice [/3 µL]											
Konzervativno	310,71	7	80,00	784,00	248,77	80,64	540,79	90,00	340,00	400,00	0,369
„EVD + VPD“	1237,69	45	10,00	10240,00	2123,13	599,83	1875,55	128,00	399,00	1280,00	

PMN [%]										
Konzervativno	37,14	7	10,00	81,00	27,51	11,70	62,59	18,00	30,00	70,00
„EVD + VPD“	41,98	43	0,00	95,00	28,67	33,15	50,80	15,00	40,00	70,00
GUL [mmol/L]										
Konzervativno	2,05	6	1,20	3,00	0,60	1,42	2,68	1,80	2,00	2,30
„EVD + VPD“	2,52	41	0,00	7,70	1,62	2,01	3,03	1,50	2,40	3,50
GUL/GUK										
Konzervativno	0,44	4	0,35	0,58	0,11	0,27	0,60	0,36	0,41	0,52
„EVD + VPD“	0,41	26	0,04	0,82	0,25	0,31	0,51	0,22	0,39	0,67

Tablica 17, Prikaz načina liječenja u ovisnosti o izoliranom uzročniku

Liječenje		Uzročnici		Ukupno
		„G-“	„G+“	
Konzervativno	N	0	4	4
	Udio	00,00%	100,00%	100%
„EVD + VPD“	N	10	22	32
	Udio	31,25%	68,75%	100%
	Ukupno	10	26	36

(p = 0,188; hi – kvadrat)

## 6. RASPRAVA

Prosječna dob bolesnika kod prve hospitalizacije bila je 4,4 godine, dok je medijan iznosio 1,1 godinu. Udio ispitanika muškog spola iznosio je 60 % a ženskog spola 40 %. Najčešće su bile dijagnoze akutnog bakterijskog meningitisa (N = 54) te eozinofilnog meningitisa (N = 9). Ostale dijagnoze kao što su kronični meningitis, aseptični meningitis, kronični eozinofilni meningitis i gljivični shunt meningitis bile su zastupljene s po jednim slučajem. Medijan vremena latencije za nastanak infekcije u bolesnika s dijagnozom ABM-a iznosio je 27 dana, dok je srednja vrijednost iznosila čak 92. Skoro 50 % bolesnika obolilo je unutar 30 dana od zadnje implantacije sustava za unutarnju odvodnju likvora. Srednja vrijednost mnogo je viša od medijana ujedno zbog nekoliko bolesnika s iznimno dugim vremenima latencije koji sežu i do 1884 dana. U skupine bolesnika s EM-om prosječna latencija je



mного kraća sa medijanom od 3,5 dana te srednjom vrijednosti ispod 30 dana. U skupini oboljeloj od EM-a čak 67 % bolesnika oboljelo je od infekcije unutar 30 dana od zadnje promjene sustava za unutarnju odvodnju. Razlika u vremenima latentije u ove dvije skupine bolesnika bila je statistički značajno niža u skupine bolesnika s dijagnozom EM-a u odnosu na skupinu bolesnika s dijagnozom ABM-a ( $p = 0,032$ ; Mann Whitney U test). Vremena latencije promatrana kategorijski (podjela na periode od 0 – 30 dana, 31– 60 dana i na više od 61 dana) nije pokazala statistički značajnu razliku između skupine pacijenata s dijagnozom ABM-a i EM-a. Najčešće etiologije hidrocefalusa među bolesnicima bile su kongenitalni (43 %), posthemorahijski (25 %) i postoperativni (16 %), dok su među bolesnicima zabilježeni i slučajevi posttumorskog, posttraumatskog, postmeningitičkog i postmeningitičkog tuberkuloznog meningitisa. Za potrebe analize uzroci hidrocefalusa bili su podijeljeni na dvije skupine – kongenitalni ( $N = 19$ ) i ostali uzroci ( $N = 25$ ). U bolesnika s dijagnozom ABM-a uzročnik je izoliran iz likvora u 80 % slučajeva. U 69 % slučajeva u kojima je uzročnik bio izoliran on je pripadao u skupinu „G+“ uzročnika u koju su svrstani stafilocoki i streptokoki. Uvjerljivo najčešći uzročnik bio je *Staphylococcus epidermidis* izoliran u 61% svih bolesnika s ABM-om, dok su ostali uzročnici pripadali u skupinu „G-“ a činili su ih gram-pozitivni uzročnici (*Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium striatum*), gram-negativni uzročnici (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*) te acidorezistentna bakterija (*Mycobacterium abscessus*). Iz analize je isključen gljivični uzročnik *Candida albicans* izoliran samo u jednom slučaju. Prikazane su razlike među uzročnicima shunt meningitisa u skupini bolesnika s kongenitalnim tipom hidrocefalusa u odnosu na ostale bolesnike. U obje je skupine ABM bio većinski uzrokovan stafilokokima i streptokokima s udjelom od 75 % kod bolesnika s kongenitalnim tipom hidrocefalusa i 61 % u ostatka bolesnika s dijagnozom ABM - a. Razlike među skupinama nisu bile statistički značajne ( $p = 0,429$ ; hi - kvadrat test). U bolesnika su bilježeni podaci o datumu izolacije uzročnika i o datumu sterilizacije likvora. Srednja vrijednost iznosila je 14 dana, a medijan 10 dana. Vrijeme sterilizacije uspoređeno je između dvije skupine bolesnika s različitim etiologijama hidrocefalusa. Vidljivo je statistički značajno kraće vrijeme sterilizacije u skupine bolesnika s kongenitalnim hidrocefalusom u odnosu na skupinu bolesnika sa svim ostalim etiologijama hidrocefalusa (srednja vrijednost 6 u odnosu na 20 dana, medijan 8 u odnosu na 16 dana,  $p = 0,008$ ; Mann Whitney U test). U bolesnika s dijagnozom ABM-a jasan je nalaz povišenih vrijednosti specifičnih za bakterijsku upalu (CRP, leukociti u krvi, udio neutrofila u krvi) kao i jasan nalaz likvora specifičan za akutni bakterijski meningitis (pleocitoza, povišen udio polimorfonukleara te nalaz hipoglikorahije). Prosječan je broj stanica u likvoru bio 1066/3 po 1  $\mu$ L likvora, a medijan 400/3 po 1  $\mu$ L likvora. Obje vrijednosti značajno nadmašuju graničnu vrijednost od 15/3 po 1  $\mu$ L likvora koja se smatra normalnim citološkim nalazom likvora. Srednja vrijednost udjela polimorfonukleara iznosila je 42 % slično kao i medijan čija je vrijednost bila 40 %. U normalnom nalazu likvora ne nalaze se polimorfonuklearne stanice. Udio bolesnika s apsolutnom hipoglikorahijom, definira se kao  $GUL \leq 1$  mmol/L i/ili  $GUL/GUK \leq$

0,22, iznosio je 39 %. S obzirom da nemogućnost izolacije uzročnika, čak i kod ponavljanih pretraga tijekom dugotrajnih hospitalizacija, predstavlja problem zbog nemogućnosti ciljanog liječenja u radu je istražena potencijalna povezanost udjela polimorfonukleara u likvoru i vjerojatnosti izolacije uzročnika iz likvora. Vrijednosti su poprimalle praktički iste vrijednosti u obje skupine bolesnika te među njima nije uočena statistički značajna povezanost ( $p = 0,932$ ; Mann Whitney U test). Jedna od čestih komplikacija shunt meningitisa je razvoj peritonitisa koji se u našoj skupini ispitanika razvio u 28% slučajeva s ABM-om. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine s obzirom na postojanje ili odsustvo dijagnoze peritonitisa. Te su dvije skupine uspoređene po vrijednosti CRP-a kod prijema u bolnicu u želji da se otkrije njegova prediktivna vrijednost na razvoj peritonitisa. Razlike među skupinama bile su statistički značajne ( $p = 0,002$ ; Mann Whitney U test). Srednja vrijednost i medijan bili su značajno viši u skupini bolesnika s razvijenim peritonitisom ( $M=134,6$  mg / L prema  $56,1$  mg / L;  $Med=164,6$  mg / L prema  $22,7$  mg / L). U bolesnika s ABM-om uspoređene su vrijednosti nalaz krvi (CRP, leukociti, neutrofili) i likvora (stanice, polimorfonukleari, GUL, GUL/GUK) s obzirom na skupinu izoliranih uzročnika, „G + “ i „G - “. Uočene su statistički značajne vrijednosti za udio neutrofila u krvi te za udio polimorfonukleara iz likvora. Udio je neutrofila viši u bolesnika s izoliranim uzročnikom iz skupine „G - “ ( $M = 68,23$  % prema  $M = 54,96$  %), kao i udio polimorfonukleara ( $M = 59,33$  prema  $M = 35,67$ ). Za ostale vrijednosti iz krvi i likvora nisu nađene statistički značajne razlike. Najčešći način liječenja bilo je liječenje antibioticima uz ekstirpaciju VPD-a, postavljanje EVD-a te konačnu konverziju u VPD ( $N = 46$ ), a drugi najčešći način liječenja bilo je konzervativno liječenje isključivo antibioticima ( $N = 7$ ). U skupini konzervativno liječenih bolesnika nije bilo smrtnih ishoda, srednja dob iznosila je 1,48 godina, a medijan 0,73 godine. EM imala su 2 bolesnika, dok su ostali imali dijagnozu ABM-a. Uzročnik nije izoliran u 1 slučaju ABM-a, dok su ostala 4 slučaja ABM-a bile infekcije uzrokovane sa *Staphylococcus epidermidis*. Terapija je poznata za 6 slučajeva. Svi su pacijenti liječeni intravenoznim antibioticima, no u onih u kojih je konačna dijagnoza bila EM prebačeni su na kortikosteroidnu terapiju. U svih je 6 slučajeva za koje je poznata primijenjena terapija bila vankomicin, jednom samostalno, 3 puta u kombinaciji s rifampicinom, 2 puta s meropenemom. Ostali korišteni antibiotici u ove skupine bolesnika bili su cefepim, ceftriakson, kristalni penicilin te linezolid. Bolesnici s dijagnozom eozinofilnog meningitisa ( $N = 9$ ) dijagnosticirani su na temelju udjela eozinofila u likvoru tijekom hospitalizacije od minimalno 10 %. Podaci o udjelu eozinofila skupljeni kod prijema za bolesnike s konačnom dijagnozom eozinofilnog meningitisa te su varirali od 1 – 87 % sa srednjom vrijednosti od 36,7 %. Bolesnici s eozinofilnim meningitisom liječeni su primjenom kortikosteroida tijekom dužeg vremenskog perioda. U nekih je bolesnika uz terapiju intravenskim antibioticima korištena i intraventrikularna terapija ( $N=11$ , 21% slučajeva ABM-a). U svih je pacijenata intraventrikularno primijenjivan samo 1 antibiotik. Korišteni su amikacin, vankomicin, kolistin i gentamicin ovim redom po učestalosti.

Bolesnici su promatrani u odnosu na dva najčešće primijenjivana principa u liječenju:

- liječenje samo antibiotikom (konzervativno)
- liječenje antibiotikom uz ekstirpaciju VPD-a, postavljanje EVD-a te konačnu konverziju na VPD (tzv. „EVD + VPD“).

Nije nađena statistički značajna razlika u načinu liječenja (konzervativno ili „EVD + VPD“) i etiologiji hidrocefalusa. Nije pronađena statistički značajna povezanost između dobi i načina liječenja. Srednja vrijednost dobi u bolesnika koji su liječeni konzervativno iznosila je 1,48 godinu, a u pacijenata liječenih izmjenom sustava za odvodnju (skupina „EVD + VPD“) iznosila je 4,16 godine. Medijani su redom iznosili 0,73 i 1,00 godinu. Nisu pronađene statistički značajne razlike između nalaza krvi i likvora te načina liječenja, kao ni između izoliranog uzročnika („G - “ i „G + “) i načina liječenja. Svi su uzročnici slučajeva ABM - a koji su liječeni konzervativno pripadali skupini „G + “, dok je u skupini bolesnika liječenih izmjenom sustava za odvodnju (skupina „EVD + VPD“) 69 % uzročnika pripadalo skupini „G + “.

## 7. ZAKLJUČCI

Bolesnici su se najčešće prezentirali akutnim bakterijskim meningitisom u 81 % slučajeva te eozinofilnim meningitisom u 13 % slučajeva. Prosječno vrijeme latencije za razvoj infekcije bilo je značajno kraće u skupine bolesnika s ABM-om u odnosu na skupinu bolesnika s EM-om (3,5 dana u odnosu na 27 dana). Infekcija se razvila unutar 30 dana u 50 % bolesnika s dijagnozom ABM-a te u 67 % bolesnika s dijagnozom EM-a. Najčešće etiologije hidrocefalusa među bolesnicima bile su kongenitalni (43 %), posthemorahijski (25 %) i postoperativni (16 %). U bolesnika s dijagnozom ABM-a uzročnik je izoliran iz likvora u 80 % slučajeva. Najčešći izolirani uzročnik bio je *Staphylococcus epidermidis* izoliran u 61 % svih bolesnika s ABM-om. Vidljivo je statistički značajno kraće vrijeme sterilizacije u skupine bolesnika s kongenitalnim hidrocefalusom u odnosu na skupinu bolesnika sa svim ostalim etiologijama hidrocefalusa (srednja vrijednost 6 u odnosu na 20 dana, medijan 8 u odnosu na 16 dana). U bolesnika s dijagnozom ABM-a jasan je nalaz povišenih vrijednosti specifičnih za bakterijsku upalu (CRP, leukociti u krvi, udio neutrofila u krvi) kao i jasan nalaz likvora specifičan za akutni bakterijski meningitis (pleocitoza, povišen udio polimorfonukleara te nalaz hipoglikorahije). Apsolutnu je hipoglikorahiju imalo 39 % bolesnika s dijagnozom ABM-om.

Peritonitis se razvio u 28 % slučajeva s ABM-om. Vrijednost CRP-a bila je statistički značajno viša u bolesnika koji su imali dijagnozu peritonitisa u od ostatka bolesnika. U bolesnika s ABM-om udjeli neutrofila i polimorfonuklearasu statistički značajno viši u bolesnika s izoliranim uzročnikom iz skupine „G - “. U bolesnika s ABM-om uočene su statistički značajno više vrijednosti udjela neutrofila u krvi te za udjela polimorfonukleara u likvoru. Udio je neutrofila viši u bolesnika s izoliranim

uzročnikom iz skupine „G - “ (M = 68,23% prema M = 54,96%), kao i udio polimorfonukleara (M = 59,33 prema M = 35,67). Najčešći način liječenja bilo je liječenje antibioticima uz ekstirpaciju VPD-a, postavljanje EVD-a te konačnu konverziju na VPD (N = 46), a drugi najčešći način liječenja bilo je konzervativno liječenje isključivo antibioticima (N = 7). Bolesnici s eozinofilnim meningitisom liječeni su primjenom kortikosteroida tijekom dužeg vremenskog perioda. U nekih je bolesnika uz terapiju intravaskularnim antibioticima korištena i intraventrikularna terapija (N=11, 21% slučajeva ABM-a). Korišteni su amikacin, vankomicin, kolistin i gentamicin ovim redom po učestalosti. Nije nađena statistički značajna razlika u načinu liječenja (konzervativno ili „EVD + VPD“) i etiologiji hidrocefalusa. Nije pronađena statistički značajna povezanost između dobi i načina liječenja. Nisu pronađene statistički značajne razlike između nalaza krvi i likvora te načina liječenja, kao ni između izoliranog uzročnika („G-“ i „G+“) i načina liječenja.

## ZAHVALE

Na pomoći, inspiraciji i stručnom vodstvu želim se zahvaliti svom mentoru prof. Goranu Tešoviću te specijalizanticama infektologije dr. Ivani Valenčak i dr. Diani Didović . Puno hvala i dr. Peri Hrabaču za statističku obradu podataka. Najveće hvala prof. Daliboru Vukeliću koji me uveo u svijet znanstvenog rada i uz čiju smo pomoć još više naučili o infektologiji kada nas je podržao u osnivanju Studentske sekcije za infektologiju. Hvala dragom Bogu te obitelji, prijateljima i dečku na potpori tijekom cijelog fakultetskog obrazovanja jer bez njih ovaj put ne bi bio ovoliko radostan i uspješan.

## LITERATURA

1. Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: A review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):359-368.
2. Christensen JH, Hansen LK, Garne E. Congenital hydrocephalus--prevalence and prognosis. mortality and morbidity in a population-based study. *Ugeskr Laeger.* 2003;165(5):466-469.
3. Fernell E, Hagberg B, Hagberg G, von Wendt L. Epidemiology of infantile hydrocephalus in sweden. I.birth prevalence and general data. *Acta Paediatr Scand.* 1986;75(6):975-981.
4. Jeng S, Gupta N, Wrensch M, Zhao S, Wu YW. Prevalence of congenital hydrocephalus in california, 1991-2000. *Pediatr Neurol.* 2011;45(2):67-71.
5. Munch TN, Rostgaard K, Rasmussen ML, Wohlfahrt J, Juhler M, Melbye M. Familial aggregation of congenital hydrocephalus in a nationwide cohort. *Brain.* 2012;135(Pt 8):2409-2415.

6. Stone SS, Warf BC. Combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization as primary treatment for infant hydrocephalus: a prospective North American series. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 14: 439–46.
7. Kulkarni AV, Riva-Cambrin J, Butler J, et al, and the Hydrocephalus Clinical Research Network. Outcomes of CSF shunting in children: comparison of Hydrocephalus Clinical Research Network cohort with historical controls: clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 2013;12: 334–38.
8. Warf BC. Hydrocephalus in Uganda: the predominance of infectious origin and primary management with endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg* 2005; 102 (suppl): 1–15.
9. Warf BC, Alkire BC, Bhai S, et al. Costs and benefits of neurosurgical intervention for infant hydrocephalus in sub-Saharan Africa. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 8: 509–21.
10. Greitz D. Paradigm shift in hydrocephalus research in legacy of Dandy’s pioneering work: rationale for third ventriculostomy in communicating hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 487–89.
11. Wagshul ME, Eide PK, Madsen JR. The pulsating brain: a review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids Barriers CNS* 2011; 8: 5.
12. Munch TN, Rasmussen ML, Wohlfahrt J, Juhler M, Melbye M. Risk factors for congenital hydrocephalus: a nationwide, register-based, cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1253–59.
13. Zhang J, Williams MA, Rigamonti D. Genetics of human hydrocephalus. *J Neurol* 2006; 253: 1255–66.
14. Adle-Biassette H, Saugier-Verber P, Fallet-Bianco C, et al. Neuropathological review of 138 cases genetically tested for X-linked hydrocephalus: evidence for closely related clinical entities of unknown molecular bases. *Acta Neuropathol* 2013; 126: 427–42.
15. McAllister JP 2nd. Pathophysiology of congenital and neonatal hydrocephalus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 285–94.
16. Yung YC, Mutoh T, Lin ME, et al. Lysophosphatidic acid signaling may initiate fetal hydrocephalus. *Sci Transl Med* 2011; 3: 99ra87.
17. Schiff SJ, Ranjeva SL, Sauer TD, Warf BC. Rainfall drives hydrocephalus in East Africa. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 10: 161–67.
18. Lattke M, Magnutzki A, Walther P, Wirth T, Baumann B. Nuclear factor  $\kappa$ B activation impairs ependymal ciliogenesis and links neuroinflammation to hydrocephalus formation. *J Neurosci* 2012;32: 11511–23.
19. Bateman GA, Smith RL, Siddique SH. Idiopathic hydrocephalus in children and idiopathic intracranial hypertension in adults: two manifestations of the same pathophysiological process? *J Neurosurg* 2007; 107 (suppl): 439–44.

20. Bateman GA. Hemodynamically significant venous collapse underlying neonatal hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr* 2014;13: 125–32.
21. Ibrahim I, Rahme R, Hourani R, Ali Y, Melki I, Rizk T. Hydrocephalus following bilateral jugular venous thrombosis in a child: case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 2008; 44: 68–70.
22. Collmann H, Sorensen N, Krauss J. Hydrocephalus in craniosynostosis: a review. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 902–12.
23. Bateman G. Hyperemic hydrocephalus: a new form of childhood hydrocephalus analogous to hyperemic intracranial hypertension in adults. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5: 20–26.
24. Lehtinen MK, Bjornsson CS, Dymecki SM, Gilbertson RJ, Holtzman DM, Monuki ES. The choroid plexus and cerebrospinal fluid: emerging roles in development, disease, and therapy. *J Neurosci* 2013; 33: 17553–59.
25. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiol Rev* 2013; 93: 1847–92.
26. Filippidis AS, Kalani MY, Rekarth HL. Hydrocephalus and aquaporins: lessons learned from the bench. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 27–33.
27. MacAulay N, Zeuthen T. Water transport between CNS compartments: contributions of aquaporins and cotransporters. *Neuroscience* 2010; 168: 941–56.
28. Christensen IB, Gyldenholm T, Damkier HH, Praetorius J. Polarization of membrane associated proteins in the choroid plexus epithelium from normal and slc4a10 knockout mice. *Front Physiol* 2013; 4: 344.
29. Papadopoulos MC, Verkman AS. Potential utility of aquaporin modulators for therapy of brain disorders. *Prog Brain Res* 2008; 170: 589–601.
30. Poca MA, Sahuquillo J. Short-term medical management of hydrocephalus. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1525–38.
31. Whitelaw A, Kennedy CR, Brion LP. Diuretic therapy for newborn infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD002270.
32. Tully HM, Capote RT, Saltzman BS. Maternal and infant factors associated with infancy-onset hydrocephalus in Washington state. *Pediatr Neurol*. 2015;52(3):320-325.
33. Simon TD, Riva-Cambrin J, Srivastava R, Bratton SL, Dean JM, Kestle JR, and the Hydrocephalus Clinical Research Network. Hospital care for children with hydrocephalus in the United States: utilization, charges, comorbidities, and deaths. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 1: 131–37.
34. Jernigan SC, Berry JG, Graham DA, Goumnerova L. The comparative effectiveness of ventricular shunt placement versus endoscopic third ventriculostomy for initial treatment of hydrocephalus in infants. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;13(3):295-300.

35. Gliemroth J, Kasbeck E, Kehler U. Ventriculocisternostomy versus ventriculoperitoneal shunt in the treatment of hydrocephalus: A retrospective, long-term observational study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;122:92-96.
36. Stone JJ, Walker CT, Jacobson M, Phillips V, Silberstein HJ. Revision rate of pediatric ventriculoperitoneal shunts after 15 years. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11(1):15-19.
37. Beez T, Sarikaya-Seiwert S, Bellstadt L, Muhmer M, Steiger HJ. Role of ventriculoperitoneal shunt valve design in the treatment of pediatric hydrocephalus--a single center study of valve performance in the clinical setting. *Childs Nerv Syst.* 2014;30(2):293-297.
38. Park MK, Kim M, Park KS, Park SH, Hwang JH, Hwang SK. A retrospective analysis of ventriculoperitoneal shunt revision cases of a single institute. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015;57(5):359-363.
39. Reddy GK, Bollam P, Caldito G. Long-term outcomes of ventriculoperitoneal shunt surgery in patients with hydrocephalus. *World Neurosurg.* 2014;81(2):404-410.
40. Mori K, Shimada J, Kurisaka M, Sato K, Watanabe K. Classification of hydrocephalus and outcome of treatment. *Brain Dev.* 1995;17(5):338-348.
41. Tuli S, Drake J, Lawless J, Wigg M, Lamberti-Pasculli M. Risk factors for repeated cerebrospinal shunt failures in pediatric patients with hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2000;92(1):31-38.
42. Shah SS, Hall M, Slonim AD, Hornig GW, Berry JG, Sharma V. A multicenter study of factors influencing cerebrospinal fluid shunt survival in infants and children. *Neurosurgery.* 2008;62(5):1095-102; discussion 1102-3.
43. Notarianni C, Vannemreddy P, Caldito G, et al. Congenital hydrocephalus and ventriculoperitoneal shunts: Influence of etiology and programmable shunts on revisions. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;4(6):547-552.
44. Chumas P, Tyagi A, Livingston J. Hydrocephalus--what's new? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85:F149.
45. Casey AT, Kimmings EJ, Kleinlugtebeld AD, et al. The long-term outlook for hydrocephalus in childhood. A ten-year cohort study of 155 patients. *Pediatr Neurosurg* 1997; 27:63.
46. Hoppe-Hirsch E, Laroussinie F, Brunet L, et al. Late outcome of the surgical treatment of hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 1998; 14:97.
47. Rocque BG, Lapsiwala S, Iskandar BJ. Ventricular shunt tap as a predictor of proximal shunt malfunction in children: a prospective study. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 1:439.
48. Klepper J, Büsse M, Strassburg HM, Sörensen N. Epilepsy in shunt-treated hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40:731., Bourgeois M, Sainte-Rose C, Cinalli G, et al. Epilepsy in children with shunted hydrocephalus. *J Neurosurg* 1999; 90:274.
49. Bourgeois M, Sainte-Rose C, Cinalli G, et al. Epilepsy in children with shunted hydrocephalus. *J Neurosurg* 1999; 90:274.

50. Caraballo RH, Bongiorno L, Cersósimo R, et al. Epileptic encephalopathy with continuous spikes and waves during sleep in children with shunted hydrocephalus: a study of nine cases. *Epilepsia* 2008; 49:1520.
51. Hoppe-Hirsch E, Laroussinie F, Brunet L, et al. Late outcome of the surgical treatment of hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 1998; 14:97.
52. Larry M Baddour, Patricia M Flynn, Thomas Fekete. Infections of cerebrospinal fluid shunts and other devices. U: UpToDate [Internet]. Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate;2019 [pristupljeno 27.6.2019.] Dostupno na [https://www.uptodate.com/contents/infections-of-cerebrospinal-fluid-shunts-and-other-devices?search=shunt%20meningitis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2](https://www.uptodate.com/contents/infections-of-cerebrospinal-fluid-shunts-and-other-devices?search=shunt%20meningitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2))
53. Abilash Haridas, Tadanori Tomita. Hydrocephalus in children: Management and prognosis. U: UpToDate [Internet]. Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate;2019 [pristupljeno 28.6.2019.] Dostupno na [https://www.uptodate.com/contents/hydrocephalus-in-children-management-and-prognosis?search=shunt%20meningitis%20age&source=search\\_result&selectedTitle=9~150&usage\\_type=default&display\\_rank=9](https://www.uptodate.com/contents/hydrocephalus-in-children-management-and-prognosis?search=shunt%20meningitis%20age&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9)
54. McGirt MJ, Zaas A, Fuchs HE, et al. Risk factors for pediatric ventriculoperitoneal shunt infection and predictors of infectious pathogens. *Clin Infect Dis* 2003; 36:858.
55. Davis SE, Levy ML, McComb JG, Masri-Lavine L. Does age or other factors influence the incidence of ventriculoperitoneal shunt infections? *Pediatr Neurosurg* 1999; 30:253.
56. George R, Leibrock L, Epstein M. Long-term analysis of cerebrospinal fluid shunt infections. A 25-year experience. *J Neurosurg* 1979; 51:804.
57. Schoenbaum SC, Gardner P, Shillito J. Infections of cerebrospinal fluid shunts: epidemiology, clinical manifestations, and therapy. *J Infect Dis* 1975; 131:543.
58. Nelson JD. Cerebrospinal fluid shunt infections. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3:S30.
59. Younger JJ, Christensen GD, Bartley DL, et al. Coagulase-negative staphylococci isolated from cerebrospinal fluid shunts: importance of slime production, species identification, and shunt removal to clinical outcome. *J Infect Dis* 1987; 156:548.
60. Diaz-Mitoma F, Harding GK, Hoban DJ, et al. Clinical significance of a test for slime production in ventriculoperitoneal shunt infections caused by coagulase-negative staphylococci. *J Infect Dis* 1987; 156:555.
61. Lyke KE, Obasanjo OO, Williams MA, et al. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33:2028.
62. Filka J, Huttova M, Tuharsky J, et al. Nosocomial meningitis in children after ventriculoperitoneal shunt insertion. *Acta Paediatr* 1999; 88:576.



63. Segal-Maurer S, Mariano N, Qavi A, et al. Successful treatment of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* ventriculitis with intravenous meropenem and intraventricular polymyxin B: case report and review. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1134.
64. Tush GM, Huneycutt S, Phillips A, Ward JD. Intraventricular quinupristin/dalfopristin for the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* shunt infection. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1460.
65. Vinchon M, Lemaitre MP, Vallée L, Dhellemmes P. Late shunt infection: incidence, pathogenesis, and therapeutic implications. *Neuropediatrics* 2002; 33:169.
66. Baird C, O'Connor D, Pittman T. Late shunt infections. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31:269.
67. Greene KA, Clark RJ, Zabramski JM. Ventricular CSF shunt infections associated with *Corynebacterium jeikeium*: report of three cases and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16:139.
68. Knudsen JD, Nielsen CJ, Espersen F. Treatment of shunt-related cerebral ventriculitis due to *Corynebacterium jeikeium* with vancomycin administered intraventricularly. Case report. *APMIS* 1994; 102:317.
69. Papadakis KA, Vartivarian SE, Vassilaki ME, Anaissie EJ. *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis. Report of two cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1997; 87:106.
70. Bremer AA, Darouiche RO. Ventriculoperitoneal shunt infection due to *Serratia marcescens*. *J Infect* 2005; 50:138.
71. Christenson JC, Pavia AT, Seskin K, et al. Meningitis due to *Ochrobactrum anthropi*: an emerging nosocomial pathogen. A report of 3 cases. *Pediatr Neurosurg* 1997; 27:218.
72. Berner R, Heinen F, Pelz K, et al. Ventricular shunt infection and meningitis due to *Bacillus cereus*. *Neuropediatrics* 1997; 28:333.
73. Midani S, Rathore MH. *Mycobacterium fortuitum* infection of ventriculoperitoneal shunt. *South Med J* 1999; 92:705.
74. Chiou CC, Wong TT, Lin HH, et al. Fungal infection of ventriculoperitoneal shunts in children. *Clin Infect Dis* 1994; 19:1049.
75. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, et al. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 1984; 310:553.
76. McGirt MJ, Zaas A, Fuchs HE, et al. Risk factors for pediatric ventriculoperitoneal shunt infection and predictors of infectious pathogens. *Clin Infect Dis* 2003; 36:858.
77. Conen A, Walti LN, Merlo A, et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis* 2008; 47:73.
78. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis* 2017.

79. Renier D, Lacombe J, Pierre-Kahn A, et al. Factors causing acute shunt infection. Computer analysis of 1174 operations. *J Neurosurg* 1984; 61:1072.
80. Younger JJ, Simmons JC, Barrett FF. Operative related infection rates for ventriculoperitoneal shunt procedures in a children's hospital. *Infect Control* 1987; 8:67.
81. Quigley MR, Reigel DH, Kortyna R. Cerebrospinal fluid shunt infections. Report of 41 cases and a critical review of the literature. *Pediatr Neurosci* 1989; 15:111.
82. Kontny U, Höfling B, Gutjahr P, et al. CSF shunt infections in children. *Infection* 1993; 21:89.
83. Piatt JH Jr, Carlson CV. A search for determinants of cerebrospinal fluid shunt survival: retrospective analysis of a 14-year institutional experience. *Pediatr Neurosurg* 1993; 19:233.
84. McGirt MJ, Leveque JC, Wellons JC 3rd, et al. Cerebrospinal fluid shunt survival and etiology of failures: a seven-year institutional experience. *Pediatr Neurosurg* 2002; 36:248.
85. Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst* 2006; 22:692.
86. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2010; 362:146.
87. Simon TD, Butler J, Whitlock KB, et al. Risk factors for first cerebrospinal fluid shunt infection: findings from a multi-center prospective cohort study. *J Pediatr* 2014; 164:1462.
88. Braxton EE Jr, Ehrlich GD, Hall-Stoodley L, et al. Role of biofilms in neurosurgical device-related infections. *Neurosurg Rev* 2005; 28:249.
89. Snowden JN, Beaver M, Smeltzer MS, Kielian T. Biofilm-infected intracerebroventricular shunts elicit inflammation within the central nervous system. *Infect Immun* 2012; 80:3206.
90. Forward KR, Fewer HD, Stiver HG. Cerebrospinal fluid shunt infections. A review of 35 infections in 32 patients. *J Neurosurg* 1983; 59:389.
91. Arze RS, Rashid H, Morley R, et al. Shunt nephritis: report of two cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 1983; 19:48.
92. Centers for Disease Control and Prevention. CDC/NHSN surveillance definitions for specific types of infections. [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef\\_current.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf) (Accessed on April 10, 2017)
93. Schoenbaum SC, Gardner P, Shillito J. Infections of cerebrospinal fluid shunts: epidemiology, clinical manifestations, and therapy. *J Infect Dis* 1975; 131:543.
94. Noetzel MJ, Baker RP. Shunt fluid examination: risks and benefits in the evaluation of shunt malfunction and infection. *J Neurosurg* 1984; 61:328.
95. Meredith FT, Phillips HK, Reller LB. Clinical utility of broth cultures of cerebrospinal fluid from patients at risk for shunt infections. *J Clin Microbiol* 1997; 35:3109.
96. Gombert ME, Landesman SH, Corrado ML, et al. Vancomycin and rifampin therapy for *Staphylococcus epidermidis* meningitis associated with CSF shunts: report of three cases. *J Neurosurg* 1981;55:633.

97. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e18.
98. Jorgenson L, Reiter PD, Freeman JE, et al. Vancomycin disposition and penetration into ventricular fluid of the central nervous system following intravenous therapy in patients with cerebrospinal devices. *Pediatr Neurosurg* 2007; 43:449.
99. Wang Q, Shi Z, Wang J, et al. Postoperatively administered vancomycin reaches therapeutic concentration in the cerebral spinal fluid of neurosurgical patients. *Surg Neurol* 2008; 69:126.
100. Pfausler B, Spiss H, Beer R, et al. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg* 2003; 98:1040.
101. Aguilar J, Urdy-Cornejo V, Donabedian S, et al. *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:117.
102. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41:296.
103. Wen DY, Bottini AG, Hall WA, Haines SJ. Infections in neurologic surgery. The intraventricular use of antibiotics. *Neurosurg Clin N Am* 1992; 3:343.
104. Chamberlain MC, Kormanik PA, Barba D. Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases. *J Neurosurg* 1997; 87:694.
105. Lishner M, Scheinbaum R, Messner HA. Intrathecal vancomycin in the treatment of Ommaya reservoir infection by *Staphylococcus epidermidis*. *Scand J Infect Dis* 1991; 23:101.
106. Sutherland GE, Palitang EG, Marr JJ, Luedke SL. Sterilization of Ommaya reservoir by instillation of vancomycin. *AmJ Med* 1981; 71:1068.
107. Wald SL, McLaurin RL. Cerebrospinal fluid antibiotic levels during treatment of shunt infections. *J Neurosurg* 1980;52:41.
108. James HE, Wilson HD, Connor JD, Walsh JW. Intraventricular cerebrospinal fluid antibiotic concentrations in patients with intraventricular infections. *Neurosurgery* 1982; 10:50.
109. Segal-Maurer S, Mariano N, Qavi A, et al. Successful treatment of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* ventriculitis with intravenous meropenem and intraventricular polymyxin B: case report and review. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1134.
110. Swayne R, Rampling A, Newsom SW. Intraventricular vancomycin for treatment of shunt-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19:249.
111. Nguyen MH, Harris SP, Muder RR, Pasculle AW. Antibiotic-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 1994; 35:851.
112. Gump WC, Walsh JW. Intrathecal colistin for treatment of highly resistant *Pseudomonas* ventriculitis. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2005; 102:915.

113. Quinn AL, Parada JP, Belmares J, O'Keefe JP. Intrathecal colistin and sterilization of resistant *Pseudomonas aeruginosa* shunt infection. *Ann Pharmacother* 2005; 39:949.
114. Cruciani M, Navarra A, Di Perri G, et al. Evaluation of intraventricular teicoplanin for the treatment of neurosurgical shunt infections. *Clin Infect Dis* 1992; 15:285.
115. Ng J, Gosbell IB, Kelly JA, et al. Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:1078.
116. Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:499.
117. Manzella JP, Paul RL, Butler IL. CNS toxicity associated with intraventricular injection of cefazolin. Report of three cases. *J Neurosurg* 1988; 68:970.
118. Whitehead WE, Kestle JR. The treatment of cerebrospinal fluid shunt infections. Results from a practice survey of the American Society of Pediatric Neurosurgeons. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35:205.
119. Choksey MS, Malik IA. Zero tolerance to shunt infections: can it be achieved? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:87.
120. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2013; 14:73.
121. Ratilal B, Costa J, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD005365.
122. Prabhu VC, Kaufman HH, Voelker JL, et al. Prophylactic antibiotics with intracranial pressure monitors and external ventricular drains: a review of the evidence. *Surg Neurol* 1999; 52:226.
123. Morris A, Low DE. Nosocomial bacterial meningitis, including central nervous system shunt infections. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13:735.
124. Ragel BT, Browd SR, Schmidt RH. Surgical shunt infection: significant reduction when using intraventricular and systemic antibiotic agents. *J Neurosurg* 2006; 105:242.
125. Perdaens O, Koerts G, Nassogne MC. Hydrocephalus in children under the age of five from diagnosis to short-/medium-/long-term progression: a retrospective review of 142 children. *Acta Neurol Belg.* 2018 Mar;118(1):97-103.
126. Anne Henriette Paulsen, Tryggve Lundar, Karl-Fredrik Lindegaard. Pediatric hydrocephalus: 40-year outcomes in 128 hydrocephalic patients treated with shunts during childhood. *J Neurosurg Pediatr.* 2015 Sept.

## ŽIVOTOPIS

Jelena Prepolec, rođena je 11. studenog 1994 u Ludbregu gdje je i pohađala osnovnu školu. Završila je Petu gimnaziju u Zagrebu gdje je najveći uspjeh ostvarila na državnom natjecanju iz kemije osvojivši 2. mjesto te na državnoj maturi gdje je bila među 8 najboljih maturanata u Hrvatskoj. Sudjelovala je na pripremama za Međunarodnu Mendeljevu kemijsku olimpijadu. Redovno studira na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu od 2013. godine s trenutnim prosjekom ocjena 4,7. Osvajač je Dekanove nagrade za uspjeh 2013. godine. Bila je demonstrator iz anatomije i kliničke propedeutike. Sudjelovala je na medicinskim kongresima i simpozijima s naglaskom na: sudjelovanje na „Kongresu hitne medicine“ i „Proljetnoj pedijatrijskoj školi“ 2018. godine te aktivno sudjelovanje na FIAMC 2018 *“Sanctity Of Life And The Medical Profession From Humanae Vitae To Laudato Si”* te ECCMID-u (*“European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2019”*) kao koautor i izlagač postera pod naslovom *“Clinical Presentation Of Hospitalized Adults With Herpes Zoster: A 22-Year Single-Centre Experience”* te na *Croatian Student Summit: CROSS15* kao organizator radionice. Koautor je rada objavljenog u *“BMC Infectious disease”* pod naslovom *“A case report of severe recurrent varicella in an ankylosing spondylitis patient treated with adalimumab - a new side effect after 15 years of usage.”* Suosnivač je i voditelj Studenske sekcije za infektologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Tečno govori engleski i talijanski, služi se osnovama njemačkog i francuskog jezika. Dugi niz godina bavi se volonterskim radom socijalnog, edukativnog i religijskog karaktera.